

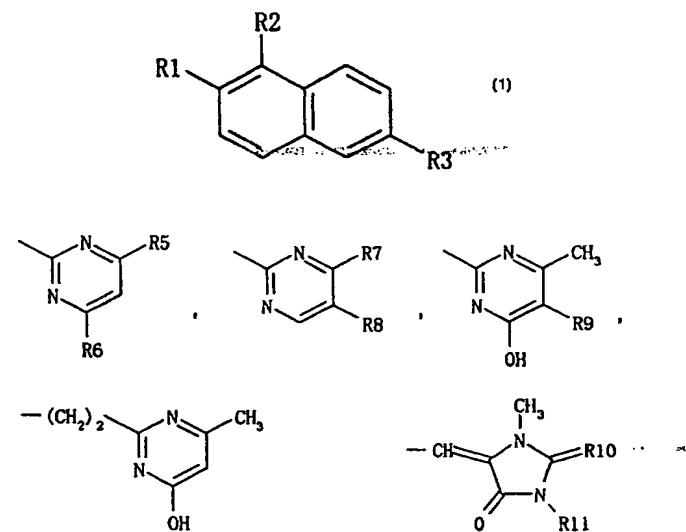
PCT

特許協力条約に基づいて公開された出願

(51) 国際特許分類6 C07D 233/96, 239/26, 239/30, 239/34, 239/42, 239/47, 401/12, 403/12, 405/12, A61K 31/415, 31/505, 31/535	A1	(11) 国際公開番号 WO00/31045 (43) 国際公開日 2000年6月2日(02.06.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02938		
(22) 国際出願日 1999年6月2日(02.06.99)		
(30) 優先権データ 特願平10/331746 1998年11月20日(20.11.98) JP		
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 鳥居薬品株式会社 (TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町三丁目4番1号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 芦澤 広(ASHIZAWA, Hiroshi)(JP/JP) 内山浩之(UCHIYAMA, Hiroyuki)(JP/JP) 緑川 淳(MIDORIKAWA, Atsushi)(JP/JP) 川村博之(KAWAMURA, Hiroyuki)(JP/JP) 〒267-0056 千葉県千葉市緑区大野台1-2-1 鳥居薬品株式会社 研究所内 Chiba, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書
(74) 代理人 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP)		

(54) Title: NAPHTHALENE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 ナフタレン誘導体

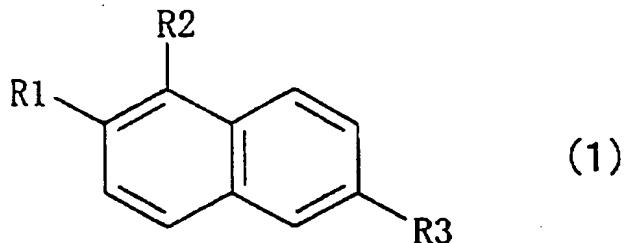


(57) Abstract

Naphthalene derivatives represented by general formula (1), which exhibit an excellent fibrinolysis accelerating effect and are useful as orally administrable antithrombotic or thrombolytic agents wherein R1 and R2 are different from each other, and R1 is hydrogen, hydroxyl or the like and R2 is hydrogen, halogeno or the like; and R3 is formula (2) or (3).

BEST AVAILABLE COPY

線溶促進作用を有し、かつ経口投与可能な抗血栓剤、血栓溶解剤の提供。
式 (1)



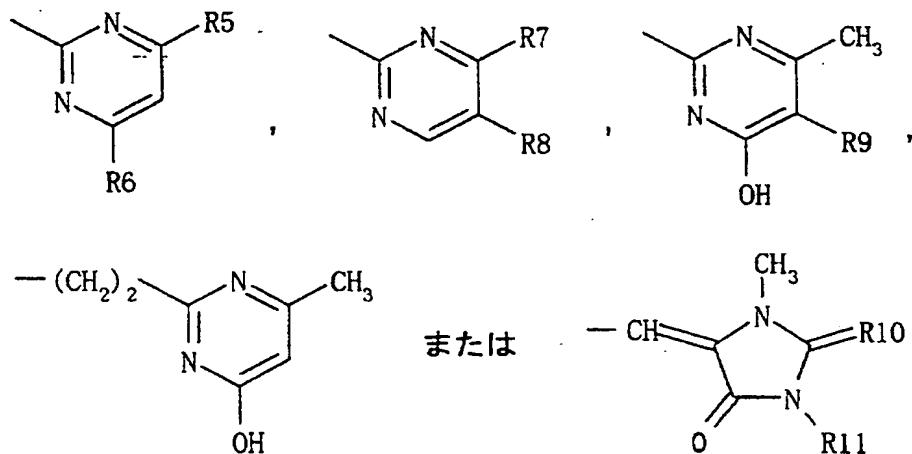
のナフタレン誘導体が優れた線溶促進作用を有し、抗血栓剤、血栓溶解剤として有用であることを見出した。

[式 (1) 中、R 1 と R 2 は異なり、

R 1 は水素原子、水酸基等を、

R 2 は、水素、ハロゲン等を、それぞれ示し、

R 3 は、



を表す。]

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BF ブルガリア・ファーン	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴー
Bj ベナン	GN ギニア	MD モルドバ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ブラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジエール	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーゴースラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明細書

ナフタレン誘導体

5 技術分野

本発明は、線溶促進作用を有し、血栓溶解剤、抗血栓剤として有用なナフタレン誘導体に関する。

背景技術

生体では、血管壁が損傷されると、出血を防ぐための防御機構として血液凝固系が働き、その損傷部位に止血血栓を形成する。これに対し、血管内に生じた血栓を溶解し、血流を保つ働きをする線溶系も存在する。血管内で血栓が生じると、その虚血刺激などによって、血管内皮細胞が組織プラスミノーゲンアクチベータ（t-PA）を産生し分泌する。t-PAは、血中に存在する非活性型であるプラスミノーゲンを、血栓上で、活性型であるプラスミンに変換する。生じたプラスミンは、酵素作用を発現し、血栓の構成成分であるフィブリンを分解することによって、血栓溶解が進行する。この一連の反応を線溶という。また、t-PA以外のプラスミノーゲンアクチベータ（PA）として、ウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベータ（u-PA）も血管内に存在することが知られている。

この血栓の溶解は、適切な時期に生じなければならない。血栓の溶解が早すぎれば出血を、遅すぎれば血栓の増大から血管の狭窄あるいは閉塞を起こす。通常、この凝固系と線溶系の微妙なバランスによって、生体の恒常性は保たれている。しかし、この微妙なバランスが崩れ、凝固系に傾くと易血栓性に陥り、血栓を生じる。さらにこの血栓によって血管が狭窄あるいは閉塞すると、その血管の支配下の組織は虚血性の重篤な障害、例えば、心筋梗塞、脳卒中、狭心症、肺塞栓症、播種性血管内凝固（DIC）等を引き起こす。

現在、血栓を溶解させるために、PA類を投与する療法、すなわち血栓溶解療法（線溶療法）が、広く実施されている。この線溶療法に使用される血栓溶解剤として、ウロキナーゼ（UK）、t-PAなどの生体内物質、ストレプトキナーゼ（SK）、スタフィロキナーゼ（SAK）などの菌体産生物質およびそれらの

遺伝子組換え体等が知られている。

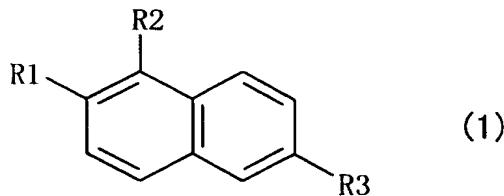
しかし、これら既存の血栓溶解薬はすべて蛋白製剤であるため、血中半減期が短く、速やかに肝臓で代謝され、かつ、生体内に阻害因子が存在するため、血栓の生じている局所において血栓溶解作用を発現させるためには大量投与を必要とする。臨床において、投与量が多いほど再灌流率が高いことが報告されているが、このような血栓溶解剤の一過性の大量投与は、全身的に血栓溶解活性を著しく高め、血栓塞栓部位を開通させることが期待される一方、副作用として重篤な出血症状が認められる。また、これらの血栓溶解剤の投与により一時的に塞栓部位を開通させても、再閉塞を生じ易いことが大きな問題となっている。さらに、治療に用いる場合の投与法が静脈内全身投与法若しくは冠動脈内投与法であり、血管内への直接投与であることから、長期投与する場合には患者の負担が大きいという問題もある。そのため、新たな作用機序に基づく、経口投与可能な血栓溶解剤の開発が望まれている。

発明の開示

15 本発明の目的は、線溶促進作用を有し、経口投与可能な抗血栓剤、血栓溶解剤を提供することにある。

本発明者等は、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、下記ナフタレン誘導体が優れた線溶促進作用を有し、抗血栓剤、血栓溶解剤として極めて有用であることを見出した。すなわち、本発明は、下記式（1）

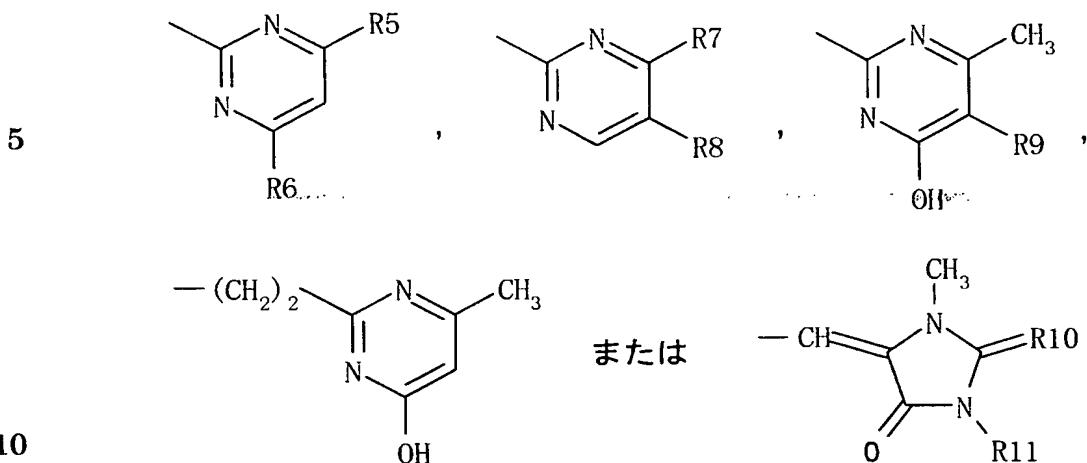
20 式（1）



25 (式中、R₁とR₂は異なって、R₁は水素原子、水酸基、置換基を有していても良い低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、置換基を有する低級アルキル基、置換基を有する低級アルケニル基、-COOHまたは-CO-NH-R₁₂（R₁₂は置換基を有する低級アルキル基）を表わし、R₂は水素原子、ハロゲン原子または-CH₂CO-NH-R₁₃（R₁₃は水素原子または置

換基を有する低級アルキル基)を表わし、

R3は



(R10は酸素原子またはNH、R11は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を表わす)を表わし、

R5とR6は同じか又は異なっても良く、

15 R5は水素原子、水酸基、アミノ基または低級アルキル基を表わし、

R6は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、-OSO₃Hまたは置換基を有する低級アルコキシ基を表わし、

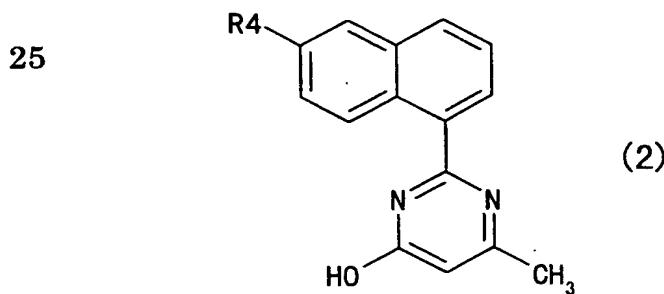
R7は水酸基、低級アルキル基、アミノ基または低級アルコキシ基を表わし、

R8は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、-COOH、シアノ基または

20 アミジノ基を表わし、

R9は置換基としてアミノ基を有していても良い炭素数1から7の直鎖または分枝鎖アルキル基を表わす。

または式(2)



(式中、R₄は水酸基または—OCH₂COO—R₁₄ (R₁₄は水素原子または低級アルキル基) を表わす。)

で表わされる化合物およびそれらの塩化合物並びにそれらの溶媒和物、並びにそれらを有効成分とする抗血栓剤、血栓溶解剤に関する。さらに、本発明は、式5 (1) または式 (2) で表わされる化合物の合成中間体として有用な新規化合物 (本発明化合物21、化合物29、化合物38、化合物86および化合物91) も提供する。

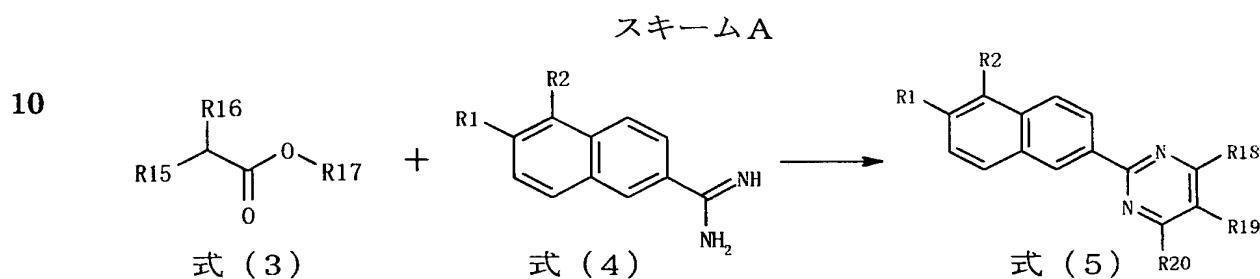
本発明において、低級アルキル基および低級アルコキシ基の一部としての低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖および分枝鎖アルキル基を意味し、具体的10 には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基およびヘキシル基などが挙げられる。低級アルケニル基とは、炭素数1～6の直鎖および分枝鎖アルケニル基であり、具体的には例えば、ビニル基、アリル基、ブテニル基、ペニテニル基、およびヘキセニル基などが挙げられる。ハロゲン原子としては、フ15 ッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。本発明の前記式 (1) または (2) で表わされる化合物は、必要に応じて薬理学的に許容し得る塩に変換することも、あるいは生成した塩から遊離塩基あるいは遊離酸に変換することもできる。さらにそれらの化合物を溶媒和物とすることもできる。塩としては、薬理学的に許容し得る酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、20 アミノ酸付加塩が挙げられる。具体的には酸付加塩としては塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩等が挙げられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム等の塩が挙げられ、有機アミン塩付加塩と25 してはモルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、アミノ酸付加塩としては、グリシン、リジン等の付加塩が挙げられる。溶媒和物としては、水和物等が挙げられる。ピリミジン誘導体には互変異性体が存在するが、いずれの互変異性体も本発明化合物である。また、本発明化合物のうち、2-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (化合物26) は、特開平

10-109978に記載されている既知の化合物であるが、その医薬用途に関しては何も知られていない。

本発明の前記式（1）または（2）で表わされる新規および既知の化合物は、いずれも公知の方法により合成することができる。

5 以下に本発明の前記式（1）および（2）で表される化合物の代表的な製法を示す。

2-(6-アルコキシ-2-ナフチル) ピリミジン誘導体 [式(5)] の製法



(式(3)中、R₁₅は低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基またはシアノ基を表わし、R₁₆は水素原子、低級アルコキシアルケニル基または置換基を有していても良い低級アルキル基を表わし、R₁₇は低級アルキル基を表わし、

式(5)中、R₁₈およびR₂₀は同じかまたは異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、アミノ基または水酸基を表わし、R₁₉は水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはシアノ基を表わし、

20 を表わし、

式(4)および式(5)中、 R_1 および R_2 は前記の通りである)

ビリミジン誘導体の一般的な合成法として、Pinnerのビリミジン合成法

[G. W. Kenner, Sir A. Todd, "Pyrimidine and Its Derivatives", in R. C.

25 Elderfield, Heterocyclic Compound, Vol. 6, 234. (1957)] が知られている。すなわち、 β -ジケトン誘導体と置換アミジン誘導体を適當な塩基の存在下あるいは非存在下、溶媒中あるいは無溶媒で室温から 150°C で行なうことにより、ピリミジン誘導体が製造できる。用いられる β -ジケトンとしては、 β -ケトアルデヒド、 β -ジアルデヒド、 β

ーケトエステル、 β -ージカルボン酸あるいはそれらの等価体が用いられる。これら β -ージケトン置換基の官能基の種類を選択することによってピリミジンの4位(6位)および5位に水素、置換もしくは非置換のアルキル基、水酸基、アミノ基またはシアノ基などが導入されたピリミジン誘導体を製造することができる。

5 スキームAに従い、2-アミジノ-6-ナフトール誘導体(式(4))およびその無機酸塩あるいは有機酸塩を、適当な溶媒、例えば無水メタノール、無水エタノールあるいはアセトニトリルなどに溶解し、適当な塩基の存在下、式(3)で表わされる置換 β -ージケトン等価体と反応させることによって、式(5)で表わされる化合物を製造することができる。例えば、式(4)で表わされる化合物10として6-アミジノ-2-ナフトール、式(3)で表わされる化合物としてアセト酢酸エチルを用いると、式(5)で表わされる化合物である2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オールが得られる。得られた2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オールは、2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3H-6-メチルピリミジン-4-オーンと互変異性の関係にあり、両化合物は等価である。本発明において記載するピリミジン誘導体は、特にことわらない限り互変異性体の両方を示す。

ここでいう塩基とは、ナトリウム、アルコキシアルカリ金属(例えばナトリウムメトキシド)あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基である。本発明において記載する塩基は、特にことわりのない限りこれと同様である。

式(3)で表わされる化合物の代りにマロンアルデヒドのアセタール保護体を用いて、Tiansheng Wangらの方法[Synth. Commun., 2521 (1997).]により、式(5)で表わされるピリミジン誘導体を合成することができる。

25 式(5)中、R₁、R₂、R₁₈、R₁₉およびR₂₀で示される官能基は、既知の方法により他の官能基に変換することができる。例えば水酸基は、適当な溶媒中あるいは無溶媒で、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基存在下もしくは非存在下、塩化チオニル、塩化ホスホリル、五塩化リン、三塩化リンなどのハロゲン化剤と反応させクロル基に変換できる。あるいは、適当な溶媒中で、塩基存

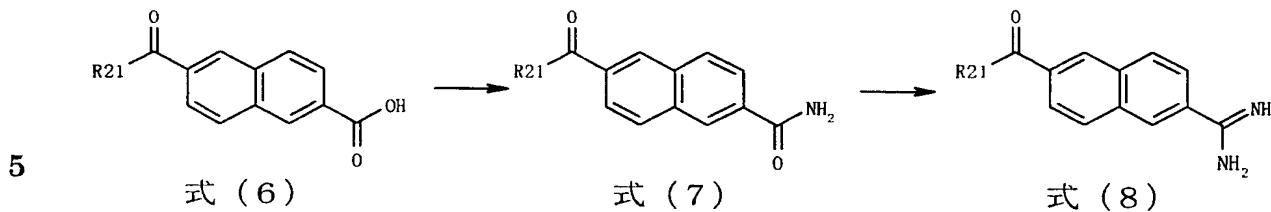
在下、置換もしくは非置換のハロゲン化低級アルキルと反応させることにより置換もしくは非置換の低級アルコキシ基に変換できる。あるいは、適当な溶媒中で三酸化イオウ・N, N-ジメチルホルムアミド錯塩と反応させることによりヒドロキシカルボニル基に変換できる。シアノ基はPinner法[R.

5 Roger, D. Neilson, Chem. Rev. 61, 179 (1961.)]を用いることによりアミジノ基に変換できる。アルコキシカルボニル基は適当な溶媒中、適当な塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基と反応させることによりカルボキシル基に変換できる。カルボキシル基は、適当な溶媒中、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1-ヒドロキシベン10 ザトリアゾール-水和物(HOBt)、p-ニトロフェノール、トリエチルアミンなどの添加剤存在下もしくは非存在下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(WSC·HCl)、N, N'-ジシクロヘキシカルボジイミド(DCC)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(BOP試薬)、ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム、ジフェニルホスホリルアジドなどの縮合剤およびアミノ誘導体と反応させることにより、対応するアミド化合物に変換できる。置換もしくは非置換のアミノ基は、適当な溶媒中、上記の添加剤存在下もしくは非存在下、上記の縮合剤およびカルボン酸誘導体と反応させることにより、対応するアミド化合物に変換できる。

15 20 上記の変換は、ピリミジン誘導体(式(5))の前駆物質である式(4)で表わされる化合物に対して行うことも可能であり、その場合は、目的の化合物を得るために、あらかじめそれぞれの官能基を適当な保護基で保護してもよい。有機合成化学で常用される保護基の導入および脱離法は、例えば、T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed.", John Wiley & Sons, 1991.に記載の方法がある。上記の方法は例であり、その他同等の既知の方法を用いることもできる。

6-アミジノ-2-ナフトエ酸誘導体(式(8))および1-アミジノ-6-ナフトール誘導体(式(11))の製法

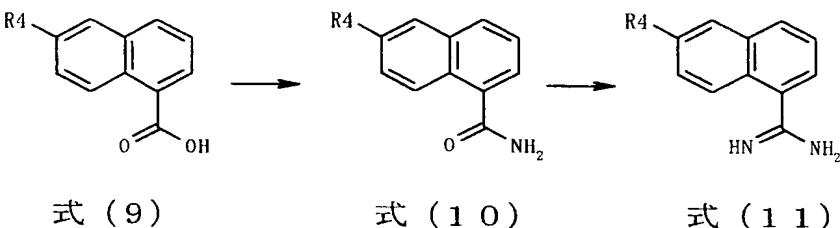
スキーム B



(スキーム中、R21は低級アルコキシ基、水酸基またはハロゲン原子を表わす)

10

スキーム C



15 (スキーム中、R4は水酸基または-OCH2COO-R14 (R14は水素原子または低級アルキル基を表わす) を表わす)

式 (8) および式 (11) で表わされる化合物は、共にナフトエ酸誘導体 (式 (6) および式 (9) で表わされる化合物) を出発原料に用いて、同一の合成法により製造できる。すなわち、ナフトエ酸誘導体 (式 (6) および式 (9) で表わされる化合物) を適当な溶媒中あるいは無溶媒で塩化チオニルなどのハロゲン化剤で酸ハロゲン化物としたのち、アンモニアを反応させナフトエ酸アミド誘導体 (式 (7) および式 (10) で表わされる化合物) とし、次に

Meerwein法 [R. F. Borch, Tetrahedron Lett., 61 (1968).]により、カルバモイル基をアルコキシカルボ

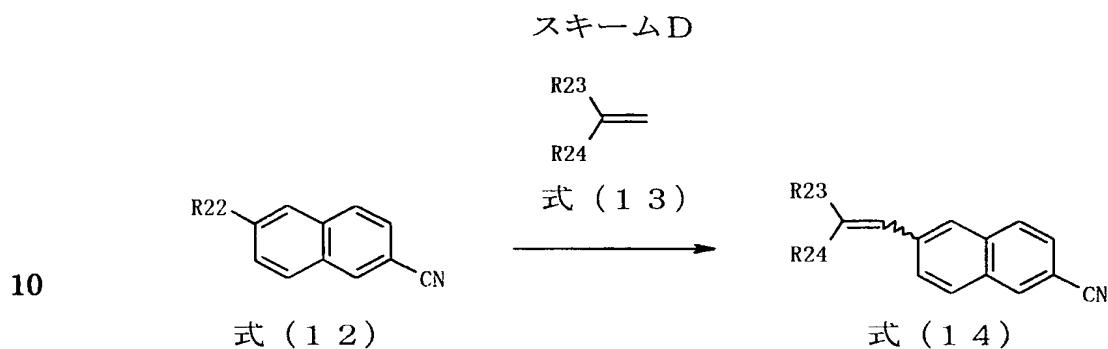
25 シイミドリル基へ変換させたのち、アンモニアを反応させることによりアミジン誘導体 (式 (8) および式 (11) で表わされる化合物) を製造することができる。あるいは、式 (7) および式 (10) で表わされる化合物に、塩化チオニルなどを用いてカルバモイル基をシアノ基に変換したのち、上述のPinner法を用いて式 (8) および式 (11) で表わされる化合物を製造することができ

る。式(8)または式(11)で表わされる化合物は、スキームAで示した方法により各種ピリミジン誘導体に変換できる。

上記の方法は例であり、その他同等の既知の方法を用いることもできる。

6位に置換アルケニル基を有する2-シアノナフタレン誘導体(式(14))

5 の製法



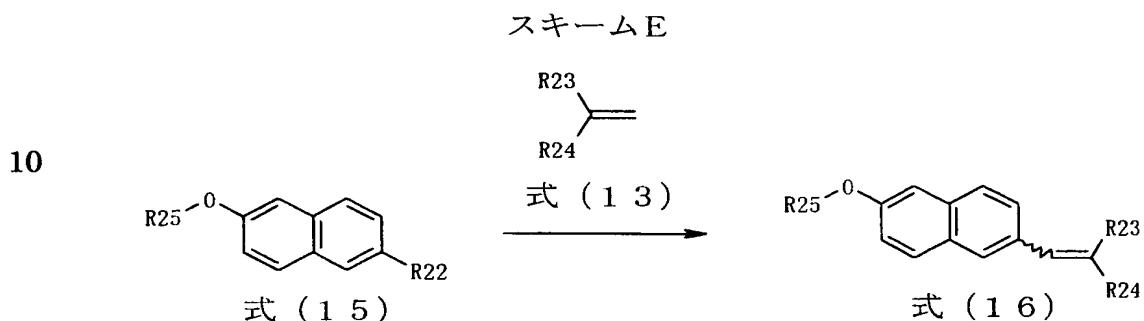
(式(12)中、R22はハロゲンあるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基などを表わし、式(13)および式(14)中、R23およびR24は同一または異なって、水素、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル基または低級アルコキシカルボニル基を表わす)

式(12)および式(13)で表わされる化合物を用いて、R. F. Heck, "Palladium Reagents in Organic Synthesis.", Academic Press New York, 1985. あるいは、J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts.", Wiley, Chichester, 1995. に記載の方法を用いてHeck反応を行うことにより、式(14)で表わされる化合物を製造することができる。例えば、式(12)で表わされる化合物として6-シアノ-2-ナフチルトリフルオロメタンスルホネート、式(13)で表わされる化合物としてアクリル酸メチルを用いた場合、式(14)で表わされる化合物としてメチル3-(6-シアノ-2-ナフチル)アクリラートが得られる。また、式(13)で表わされる化合物に3-ブテン酸アルキルエステルあるいは4-ペンテン酸アルキルエステルを用いれば、式(14)で表わされる化合物として、炭素数がそれぞれ4あるいは5の

アルケニルカルボン酸アルキルエステルが導入された6-シアノナフタレン誘導体を製造することができる。得られた式(14)で表わされる化合物は、スキームAおよびBに示した方法により、シアノ基をアミジノ基に変換したのち、各種ピリミジン誘導体に変換することができる。

5 上記の方法は例であり、その他の既知の方法を用いることもできる。

6位に置換アルケニル基を有する2-ナフトール誘導体(式(16))の製法



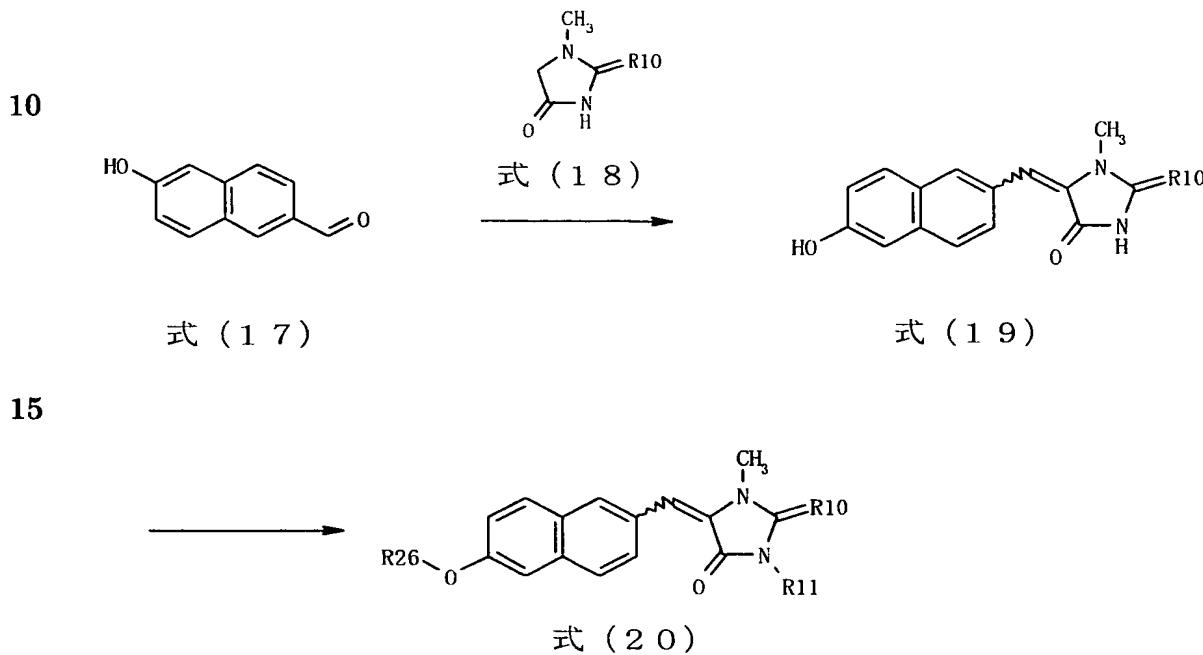
(式(15)および式(16)中、R₂₅は、置換もしくは非置換の低級アルキル基、低級アシル基またはアリールアルキル基を表わし、式(15)中、R₂₂は前記の通りであり、式(16)中、R₂₃およびR₂₄は前記の通りである)

式 (15) で表わされる化合物および式 (13) で表わされる化合物を用いて、式 (14) で表わされる化合物と同様の合成法を用いることにより、式 (16) で表わされる化合物を製造することができる。例えば、式 (15) で表わされる化合物として 6-ブロモ-2-ナフトール誘導体、式 (13) で表わされる化合物としてアクリロニトリルを用いて、前記の H e c k 反応を用いることにより、式 (16) で表わされる 6-(2-シアノエテニル)-2-ナフトール誘導体が得られる。式 (13) で表わされる化合物としてアリルシアニドを用いれば、炭素数が 4 のシアノアルケニル基が導入された式 (16) で表わされる 2-ナフトール誘導体が製造できる。目的とする炭素数に対応するアルケニルニトリル化合物が無い場合は、スキーム B に示した方法によってアルケニルカルボン酸から対応するアルケニルニトリルへ誘導できる。得られた式 (16) で表わされる化合物はスキーム A および B に示した方法により、シアノ基をアミジノ基に変換したのち、各種ピリミジン誘導体に変換できる。式 (15) 中、R₂₅ が水素原子の

場合、水酸基をスキーム A に記載した保護基で保護するか、適当な溶媒中で、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基存在下あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基存在下、置換の低級アルキルハロゲン化物と作用させエーテル化合物としたのちに、H e c k 反応を用いることもできる。上記の方法は 5 例であり、その他同等の既知の方法を用いることもできる。

ナフチルメチレンヒダントイン誘導体（式（20））の製法

スキーム F



20 (式（20）中、R₂₆ は置換基を有する低級アルキル基を表わし、R₁₁ は前記の通りであり、式（18）、式（19）および式（20）中、R₁₀ は前記の通りである)

式（17）および式（18）で表わされる化合物を適当な溶媒、例えば、DMF、メタノール、エタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチルなどの溶媒または混合溶媒に溶解したのち、適当な塩基存在下で加熱することにより式（19）で表わされる化合物が得られる。例えば、式（18）で表わされる化合物として 1-メチルヒダントインを用いると、式（19）で表わされる化合物として 5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチルメチレン)-1-メチルヒダントインが得られる。得られた化合物は DMF、アセトンなどの有機溶媒中、適当な塩基存在

下、置換のハロゲン化アルキルと反応させることにより、対応する R₁₁ および R₂₆ に置換基を有するアルキル基が導入された化合物（式（20））を製造することができる。例えば、置換のハロゲン化アルキルに臭化酢酸メチルを当量用いると、1-メチル-3-メトキシカルボニルメチル 5-(6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチルメチレン) ヒダントイン（式（20））が得られる。上記の方法は例であり、その他の既知の方法を用いることもできる。

このようにして製造される一般式（1）または（2）で表わされるナフタレン誘導体およびその塩化合物あるいはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬は、通常、哺乳類（ヒト患者を含む）に対し、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、シロップ剤等の経口投与剤、直腸投与剤、あるいは注射剤として投与することができる。また、本発明化合物は 1 個の治療剤として、あるいは他の治療剤との混合物として投与することができる。それらは単体で投与しても良いが、一般的には医薬組成物の形態で投与する。それらの製剤は薬理学的、製剤学的に許容し得る添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口剤には、通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、コーティング剤等の添加剤を用いることができる。経口用液剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシル等の形態であっても良く、あるいは使用前水または他の適当な溶媒で調製するドライシロップとして供されても良い。前記の液剤は、懸濁化剤、香料、希釈剤あるいは乳化剤のような通常の添加剤を含有できる。直腸内投与する場合は、坐剤として投与することができる。坐剤は、カカオ脂、ラウリン脂、マクロゴール、グリセロゼラチン、ウイテップゾール、ステアリン酸ナトリウムまたはそれらの混合物など、適当な物質を基剤とし、必要に応じて乳化剤、懸濁化剤、保存剤等を加えることができる。注射剤は、水性あるいは用時溶解型剤形を構成し得る注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖溶液、プロピレングリコール等の溶解剤ないし溶解補助剤、pH 調節剤、等張化剤、安定化剤等の製剤成分が使用される。

上記組成物で用いられる賦形剤等の具体例を以下に挙げる。

賦形剤：リン酸水素カルシウム、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム、水酸化アルミニウム・マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、炭

酸カルシウム、炭酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、無水ケイ酸、アビセル、各種デンプン、デキストリン、カルボキシメチルスター (CMS) 、乳糖等。

結合剤：エチルセルロース (EC) 、カルボキシメチルセルロース Na (CMC-Na) 、低置換ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) 、ヒドロキシブ

5 ロピルメチルセルロース (HPMC) 、メチルセルロース (MC) 、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 、各種デンプン、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ポリビニルアルコール (PVA) 、ポリビニルピロリドン (PVP) 等。

崩壊剤：合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、CMC

10 -Ca 、 CMC 、アビセル、 L-HPC 、 HPMC 、 MC 、各種デンプン、 CMS 、ヒドロキシプロピルスター (CPS) 等。

固化防止剤：軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム等。

滑沢剤：合成ケイ酸アルミニウム、無水ケイ酸、タルク、アビセル等。

矯味剤：マンニトール、クエン酸、クエン酸Na、砂糖等。

15 乳化剤：ゼラチン、クエン酸、クエン酸Na、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、マクロゴール (PEG) 、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、プロピレングリコール、ラウリル硫酸Na、リン脂質等。

安定化剤：亜硫酸水素ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、PEG、

20 プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、プロピレングリコール、ラウリル硫酸Na、各種天然・合成シクロデキストリン、リン脂質等。

吸収促進剤：ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、PEG、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、プロピレングリコール、ラウリル硫酸Na、各種天然・合成シクロデキストリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド等。

溶解補助剤：エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、PEG、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、プロピレングリコール、ラウリル硫酸Na、各種天然・合成シクロデキス

トリン等。

懸濁化剤：CMC-Na、HPMC、MC、HPC、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、プロピレングリコール、ラウリル硫酸Na等。

被覆剤：EC、ケイ酸マグネシウム、タルク、酸化チタン、炭酸カルシウム、ト

5 リアセチン、カルボキシメチルエチルセルロース(CMC)、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、HPMC、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、MC、HPC、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリアクリル酸Na、各種アクリル酸あるいはメタクリル酸誘導体のコポリマー、ポリグリコール酸Na等。

10 着色剤：酸化チタン、タル色素、カラメル等。

本発明化合物をヒトに投与する場合の投与量は、患者の年齢、症状等により異なるが、通常成人の場合、経口剤あるいは直腸内投与剤で1mg～1000mg／人／日程度、注射剤で0.1～500mg／人／日程度である。しかし、これらの数値はあくまでも例示であり、投与量は患者の症状等種々の条件によって適

15 宜増減される。

発明を実施するための最良の形態

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの例によつて限定されるものではない。

実施例1

20 2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール(化合物1)の製造

金属ナトリウム(1.8g)を無水メタノール(100ml)に溶解してナトリウムメトキシドのメタノール溶液を調製したのち、2-アミジノ-6-ナフトール・メタンスルホン酸塩(10g)およびアセト酢酸エチル(5ml)を加え、25 室温で一昼夜攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液で中和したのち、エタノール(200ml)を加えて10分間攪拌し、析出した固体をろ取し、化合物1を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆/TMS)：

δ =2.30(3H, s)、6.19(1H, s)、7.16-7.20(2H, m)、7.79(1H, d, J=8.6Hz)、

7.89 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 12 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、8. 64 (1H, s)

FABMS (m/z) : 253 (M+1) +

実施例2

エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリ

5 ミジンカルボキシラート (化合物2) の製造

金属ナトリウム (8.97 mg) を無水エタノール (50 ml) に溶解してナト

リウムエトキシドのエタノール溶液を調製したのち、2-アミジノ-6-ナフト

ール・メタンスルホン酸塩 (5 g) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル

(3. 9 ml) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液で中

10 和したのち、エタノール (200 ml) を加えて10分間攪拌し、析出した固体

をろ取し、化合物2を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 1.30 (3H, t, J=6. 9Hz)、4.27 (2H, dd, J=6. 9, 14. 2Hz)、7.10-7.33 (2H, m)、
7.82 (1H, d, J=8. 9Hz)、7.93 (1H, d, J=9. 9Hz)、8.14 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、

15 8.66 (1H, s)、8.75 (1H, s)、10.23 (1H, s)、13.12 (1H, br)

FABMS (m/z) : 311 (M+1) +。

実施例3

6-アミノ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)ピリミジン-4-オール
(化合物3) の製造

20 金属ナトリウム (730 mg) を無水メタノール (70 ml) に溶解してナト
リウムメトキシドのメタノール溶液を調製したのち、2-アミジノ-6-ナフト
ール・メタンスルホン酸塩 (2. 8 g) およびシアノ酢酸エチル (1. 2 g) を
加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラ
ム (クロロホルム-メタノール-酢酸) で精製して、化合物3を得た。

25 1H-NMR (DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ = 5.20 (1H, d, J=1. 3Hz)、7.23-7.27 (2H, m)、7.85 (1H, d, J=8. 9Hz)、
7.94 (1H, d, J=8. 9Hz)、8.14 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、8.66 (1H, s)

FABMS (m/z) : 254 (M+1) +

実施例4

2-[6-(2-アミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩(化合物4)の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール(4g)をDMF(20ml)に溶解し、無水炭酸カリウム(2.9g)、ヨウ化カリウム(133mg)、およびN-(t-ブトキシカルボニル)-2-塩化エチルアミン(2.8g)を加えて80°Cで7時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム(クロロホルム)で精製し、2-[6-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オールを得た。得られた生成物をDMF(6ml)に溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液(30ml)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液にエーテル(300ml)およびアセトン(300ml)を加えて、析出した固体をろ取して、化合物4を得た。

1H-NMR(DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ=2.57(3H, s)、3.31-3.35(2H, m)、4.78(2H, t, J=5.3Hz)、6.85(1H, s)、
15 7.20(1H, dd, J=2.3, 8.9Hz)、7.23(1H, d, J=2.0Hz)、7.82(1H, d, J=8.9Hz)、
7.98(1H, d, J=8.6Hz)、8.37(1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.89(1H, s)

FABMS (m/z) : 296 (M+1) +

実施例5

2-[6-(2-N, N-ジメチルアミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩(化合物5)の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール(500mg)および無水炭酸カリウム(410mg)をDMF(10ml)に懸濁し、室温下で2-クロロ-N, N-ジメチルエチルアミン・塩酸塩(250mg)およびトリエチルアミン(0.25ml)のDMF(3ml)溶液を滴下したのち、ヨウ化カリウム(10mg)を加え、80°Cで8時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、残留物を0.01規定塩酸水溶液に溶解後、凍結乾燥して、化合物5を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.28 (6H, s)、2.47 (3H, s)、2.69 (2H, t, J=5.9Hz)、4.59 (2H, t, J=5.9Hz)、
 6.70 (1H, s)、7.11-7.20 (2H, m)、7.77 (1H, d, J=8.6Hz)、
 7.94 (1H, d, J=8.6Hz)、8.37 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.82 (1H, s)、
 9.99 (1H, brs)

5

FABMS (m/z) : 324 (M+1) +

実施例 6

2-N, N-ジメチル- {2-[6-(2-N, N-ジメチルアミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジニル-4-オキシ} エチルアミン・

10 二塩酸塩 (化合物 6) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (500mg) および無水炭酸カリウム (1.4g) をDMF (10ml) に懸濁し、室温下で2-クロロ-N, N-ジメチルエチルアミン・塩酸塩 (856mg) およびトリエチルアミン (0.83ml) のDMF (3ml) 溶液を滴下

15 したのち、ヨウ化カリウム (10mg) を加え、80°Cで4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を0.01規定塩酸水溶液に溶解後、凍結乾燥して、化合物 6 を得た。

20 1H-NMR (DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ = 2.24 (6H, s)、2.25 (6H, s)、2.45 (3H, s)、2.67-2.74 (4H, m)、
 4.20 (2H, t, J=5.9Hz)、4.59 (2H, t, J=5.9Hz)、6.71 (1H, s)、
 7.21 (1H, dd, J=2.3, 6.6Hz)、7.40 (1H, d, J=2.3Hz)、7.90 (1H, d, J=8.9Hz)、
 7.97 (1H, d, J=8.3Hz)、8.44 (1H, dd, J=1.7, 8.3Hz)、8.87 (1H, s)

25 FABMS (m/z) : 395 (M+1) +

実施例 7

2-[6-(3-アミノプロポキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩 (化合物 7) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール

(500mg) および無水炭酸カリウム (410mg) をDMF (10ml) に懸濁し、室温下でN-(t-ブトキシカルボニル)-3-塩化プロピルアミン (345mg) のDMF (3ml) 溶液を滴下したのち、ヨウ化カリウム (10mg) を加え、80°Cで19時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を5 酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製した。得られた黄色油状物質に1規定塩酸-酢酸溶液 (15ml) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液にエーテルを加えて析出した黄色固体をろ取し、化合物7を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ = 2.12-2.22 (2H, m)、2.58 (3H, s)、3.00 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、
4.66 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$)、6.90 (1H, s)、7.19-7.25 (2H, m)、
7.83 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)、7.99 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)、
8.37 (1H, dd, $J=1.7, 8.9\text{Hz}$)、8.92 (1H, s)

15 FABMS (m/z) : 310 (M+1) +

実施例8

6-メチル-2-[6-(3-N-メチルアミノプロポキシ)-2-ナフチル]ピリミジン-4-オール・塩酸塩 (化合物8) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (500mg) および無水炭酸カリウム (547mg) をDMF (10ml) に懸濁し、室温下でN-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチル-3-塩化プロピルアミン (370mg) のDMF (3ml) 溶液を滴下したのち、ヨウ化カリウム (10mg) を加え、80°Cで8時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製した。得られた褐色油状物質に4規定塩酸-ジオキサン溶液 (3.5ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出した固体をろ取して、化合物8を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ = 2.14-2.19 (2H, m)、2.55 (3H, s)、2.58 (3H, s)、3.09 (2H, t, J =7.3Hz)、
4.64 (2H, t, J =6.3Hz)、6.84 (1H, s)、7.17-7.22 (2H, m)、
7.82 (1H, d, J =8.9Hz)、7.98 (1H, d, J =8.9Hz)、
8.37 (1H, dd, J =1.7, 8.9Hz)、8.89 (1H, s)。

5 FABMS (m/z) : 324 ($M+1$) +

実施例9

2-[6-(6-アミノヘキシルオキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩 (化合物9) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (1g) および無水炭酸カリウム (828mg) をDMF (15ml) に懸濁し、室温下でN-(t-ブトキシカルボニル)-6-臭化ヘキシルアミン (1.1g) のDMF (5ml) 溶液を滴下したのち、ヨウ化カリウム (20mg) を加え、80°Cで5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、無色油状物質を得た。得られた油状物質に4規定塩酸ジオキサン溶液 (20ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出した固体をろ取して化合物9を得た。

1H-NMR (DMSO-d6, D2O/TMS) :

20 δ = 1.43-1.44 (4H, m)、1.56-1.66 (2H, m)、1.79-1.84 (2H, m)、2.58 (3H, s)、
2.79 (2H, t, J =7.3Hz)、4.57 (2H, t, J =6.3Hz)、6.91 (1H, s)、7.20-
7.24 (3H, m)、7.85 (1H, d, J =8.9Hz)、7.98 (1H, d, J =8.9Hz)、
8.32 (1H, dd, J =1.7, 8.6Hz)、8.87 (1H, s)

FABMS (m/z) : 352 ($M+1$) +

25 実施例10

2-[6-(2-N, N-ジエチルアミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩 (化合物10) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (756mg) および無水炭酸カリウム (621mg) をDMF (10ml) に

懸濁し、室温下で2-クロロ-N, N-ジエチルエチルアミン・塩酸塩(464 mg)のDMF(3ml)溶液を滴下したのち、ヨウ化カリウム(20mg)を加え、80°Cで4時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム(クロロホルム-メタノール)で精製した。得られた淡黄色油状物質をアセトンに溶解し、少量の塩酸を滴下し、エーテルより固化させて、化合物10を得た。

1H-NMR(DMSO-d6/TMS) :

δ = 1.29(6H, t, J =6.9Hz)、2.54(3H, s)、3.21-3.26(4H, m)、3.57-3.59(2H, m)、4.94-4.96(2H, m)、6.84(1H, s)、7.18-7.22(2H, m)、7.80(1H, d, J =8.9Hz)、7.97(1H, d, J =8.9Hz)、8.39(1H, d, J =8.9Hz)、8.91(1H, s)、11.00(1H, brs)

FABMS (m/z) : 352 (M+1) +

実施例11

2-[6-(2-N, N-ジベンジルアミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩(化合物11)の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール(756mg)および無水炭酸カリウム(621mg)をDMF(10ml)に懸濁し、室温下で2-クロロ-N, N-ジベンジルエチルアミン・塩酸塩(799mg)のDMF(3ml)溶液を滴下したのち、ヨウ化カリウム(20mg)を加え、80°Cで5時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム(クロロホルム)で精製した。得られた褐色油状物質をアセトンに溶解し、少量の塩酸を滴下し、エーテルより固化させて、化合物11を得た。

1H-NMR(DMSO-d6/TMS) :

25 δ = 2.56(3H, s)、3.51(2H, m)、4.47(4H, s)、4.93(2H, m)、6.84(1H, s)、7.20-7.25(2H, m)、7.42-7.45(6H, m)、7.76-7.82(5H, m)、7.97(1H, d, J =8.6Hz)、8.31(1H, d, J =8.6Hz)、8.91(1H, s)、11.93(1H, brs)

FABMS (m/z) : 476 (M+1) +

実施例 1 2

メチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (化合物 1 2) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (1. 5 g) および無水炭酸カリウム (1. 2 g) をDMF (30 ml) に懸濁し、室温下で臭化酢酸メチル (0. 55 ml) を加え二昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-精製水で分配したのち、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製し、化合物 1 2を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.51 (3H, s)、3.74 (3H, s)、5.10 (2H, s)、6.84 (1H, s)、
7.15 (1H, dd, J =2.3, 8.6 Hz)、7.18 (1H, s)、7.78 (1H, d, J =8.6 Hz)、
7.91 (1H, d, J =8.6 Hz)、8.28 (1H, dd, J =1.6, 8.6 Hz)、8.74 (1H, s)、
10.02 (1H, s)

FABMS (m/z) : 325 (M+1) +

実施例 1 3

メチル 2-(6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチル)-6-メチル-4-ピリミジニルオキシアセタート (化合物 1 3) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (1. 5 g) および無水炭酸カリウム (1. 2 g) をDMF (30 ml) に懸濁し、室温下で臭化酢酸メチル (0. 55 ml) を加え二昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-精製水で分配したのち、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製し、化合物 1 3を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.51 (3H, s)、3.74 (6H, s)、4.97 (2H, s)、5.12 (2H, s)、6.86 (1H, s)、
7.29 (1H, d, J =8.9 Hz)、7.36 (1H, s)、7.90 (1H, d, J =8.9 Hz)、
8.01 (1H, d, J =8.9 Hz)、8.35 (1H, d, J =8.9 Hz)、8.80 (1H, s)

FABMS (m/z) : 397 (M+1) +

実施例 1 4

6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸（化合物14）の製造

メチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート（2.8 g）をメタノール（20 ml）に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液（42 ml）を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、塩酸で中和し、析出した固体をろ取し、化合物14を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.55 (3H, s)、5.06 (2H, s)、6.91 (1H, s)、7.18-7.22 (2H, m)、

7.79 (1H, d, J=8.6 Hz)、7.92 (1H, d, J=8.6 Hz)、8.31 (1H, dd, J=1.3, 8.6 Hz)、
8.84 (1H, s)

FABMS (m/z) : 311 (M+1) +

実施例 1 5

ナトリウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート（化合物15）の製造

6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸（12.4 g）を室温下で1規定水酸化ナトリウム水溶液（38 ml）に溶解した。反応液をろ過後、ろ液を凍結乾燥し、化合物15を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

20 δ = 2.44 (3H, s)、4.68 (2H, s)、6.61 (1H, s)、7.10-7.15 (2H, m)、
7.62 (1H, d, J=8.9 Hz)、7.80 (1H, d, J=8.9 Hz)、8.28 (1H, d, J=8.6 Hz)、
8.72 (1H, s)、11.84 (1H, br)

FABMS (m/z) : 331 (M-1) -

実施例 1 6

カリウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート（化合物16）の製造

6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸（4 g）をエタノール（48 ml）に加温して溶解した後、水酸化カリウム（720 mg）の水（5 ml）溶液を加えて攪拌し、析出した固体をろ取して

エタノール (12ml) で洗浄し、化合物16を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.44 (3H, s)、4.68 (2H, s)、6.61 (1H, s)、7.11-7.16 (2H, m)、
7.58 (1H, d, J=8.6Hz)、7.76 (1H, d, J=8.9Hz)、8.26 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、
8.71 (1H, s)、12.55 (1H, br)

E.A.B.M.S. (m/z) : 347 (M-1) -

実施例17

6-(4-ヒドロキシスルホニルオキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸 (化合物17) の製造

6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸 (5g) をDMF-ピリジン (1:1) 混合溶媒 (60ml) に溶解し、三酸化イオウ・DMF錯塩 (9.9g) を加えて室温で4日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、氷冷下で10%アンモニア水溶液 (100ml) を加えて凍結乾燥した。残留物にメタノール (400ml) を加えて室温で30分間攪拌したのち、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をエーテル (400ml) で洗浄したのち、メタノール (200ml) およびエーテル (200ml) でさらに4回洗浄して、化合物17を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.48 (3H, s)、4.71 (2H, s)、6.69 (1H, s)、7.40 (1H, dd, J=2.0, 8.9Hz)、
7.71 (1H, d, J=2.0Hz)、7.89 (1H, d, J=8.9Hz)、7.98 (1H, d, J=8.9Hz)、
8.40 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.84 (1H, s)

FABMS (m/z) : 391 (M+1) +

実施例18

2-[6-[2-(2-イミダゾリニル)アミノエトキシ]-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩 (化合物18) の製造

2-[6-(2-アミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩 (200mg) をピリジン (5ml) に溶解し、2-(2-イミダゾリニル)スルホン酸 (117mg) の水 (10ml) 溶液を加え、室温で二昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、氷冷下で残留物に精製水

(10ml) を加えて1時間攪拌した。反応液をろ過したのち、ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)を加え、氷冷下で1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、少量のメタノールに溶解し、塩酸(0.3ml)およびアセトン(70ml)を加えて一昼夜攪拌した。析出した黄色固体をろ取したのち、アセトンで洗浄して、化合物18を得た。

1H-NMR(DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.57(3H, s)、3.57(4H, s)、3.69-3.72(2H, m)、4.68(2H, t, J=5.0Hz)、
6.84(1H, s)、7.19-7.23(2H, m)、7.81(1H, d, J=8.6Hz)、
7.96(1H, d, J=8.6Hz)、8.37(1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、
8.67(1H, t, J=5.6Hz)、8.91(1H, s)

FABMS (m/z) : 364 (M+1) +

実施例19

2-[6-(2-N, N-ジアリルアミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩(化合物19)の製造

2-[6-(2-アミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩(330mg)のDMF(5ml)溶液にトリエチルアミン(0.28ml)および臭化アリル(0.26ml)を加え、60°Cで5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-5%炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム(クロロホルム-メタノール)で精製した。得られた無色油状物質を、少量の塩酸存在下でエーテルより固化させて、化合物19を得た。

1H-NMR(DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.54(3H, s)、3.58(2H, m)、3.88-3.91(4H, m)、4.97(2H, m)、
5.53-5.64(4H, m)、6.00-6.15(2H, m)、6.85(1H, s)、7.16-7.20(2H, m)、
7.80(1H, d, J=8.6Hz)、7.96(1H, d, J=8.6Hz)、8.83(1H, d, J=8.6Hz)、
8.88(1H, s)、11.04(1H, brs)

FABMS (m/z) : 376 (M+1) +

実施例20

エチル 5-[6-[4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル]-2-ナフチルオキシメチル]-2-フランカルボキシラート(化合物20)の製造
 2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール(500mg)および無水炭酸カリウム(410mg)をDMF(10ml)に
 5 懸濁し、室温下でエチル 5-塩化メチル-2-フランカルボキシラート(360mg)のDMF(3ml)溶液を滴下したのち、ヨウ化カリウム(10mg)を加え、80°Cで8時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したの
 10 ち、シリカゲルカラム(クロロホルム-メタノール)で精製した。得られた生成物をエーテルより固化させ、化合物20を得た。

1H-NMR(DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ=1.28(3H, t, J=7.3Hz)、2.49(3H, s)、4.29(2H, dd, J=7.3, 14.2Hz)、
 5.65(2H, s)、6.78(1H, s)、6.85(1H, d, J=3.3Hz)、7.14-7.20(2H, m)、
 15 7.30(1H, d, J=3.3Hz)、7.79(1H, d, J=8.9Hz)、7.98(1H, d, J=8.9Hz)、
 8.42(1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.87(1H, s)
 FABMS (m/z) : 405 (M+1) +

実施例21

2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ナフチルアセトアミド(化合物21)の製造
 T. Nakayamaらの方法(WO 9620917)に従い合成した、
 6-アミジノ-2-ヒドロキシ-1-ナフチルアセトアミド・塩酸塩(1.6g)およびアセト酢酸エチル(920mg)を、金属ナトリウム(430mg)の無水メタノール(40ml)溶液に加えて、室温で4時間攪拌した。反応液に
 25 精製水を加えたのち、希塩酸水溶液で中和し、析出した固体をろ取して、化合物21を得た。

1H-NMR(DMSO-d6/TMS) :

δ=2.39(3H, s)、3.95(2H, s)、6.27(1H, s)、7.10(1H, br)、
 7.36(1H, d, J=8.6Hz)、7.49(1H, br)、7.90(1H, d, J=8.9Hz)、

8. 03 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 22 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 73 (1H, s)

FABMS (m/z) : 310 (M+1) +

実施例 2 2

2-(2-N, N-ジメチルアミノエトキシ)-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ナフチルアセトアミド (化合物 2 2) の製造
化合物 2 1 (5.00 mg) を DMF (2.5 ml) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (6.0 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌したのち、2-クロロ-N, N-ジメチルエチルアミン・塩酸塩 (2.33 mg) を加え、80°C で 8 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-精製水で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製して、化合物 2 2 を得た。

1H-NMR (DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ = 2.26 (6H, s)、2.48 (3H, s)、2.71 (2H, t, J=5.6Hz)、3.87 (2H, s)、
4.59 (2H, t, J=5.6Hz)、6.69 (1H, s)、7.25 (1H, d, J=8.9Hz)、
7.88 (1H, d, J=8.9Hz)、7.95 (1H, d, J=8.9Hz)、8.40 (1H, d, J=8.9Hz)、
8.82 (1H, s)

FABMS (m/z) : 381 (M+1) +

実施例 2 3

エチル 1-カルバモイルメチル-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (化合物 2 3) の製造
2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ナフチルアセトアミド (1.5 g) を DMF (4.0 ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (2 g) および臭化酢酸エチル (8.08 mg) を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を酢酸エチル-精製水で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製して、化合物 2 3 を得た。

1H-NMR (DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ = 1.19 (3H, t, J=6.9Hz)、2.51 (3H, s)、3.86 (2H, s)、
4.19 (2H, dd, J=6.9, 14.8Hz)、5.07 (2H, s)、6.84 (1H, s)、

7.24 (1H, d, J=8.9Hz)、7.83 (1H, d, J=8.9Hz)、7.94 (1H, d, J=8.9Hz)、
8.32 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.76 (1H, s)、10.15 (1H, br)

FABMS (m/z) : 396 (M+1) +

実施例 24

5 1-カルバモイルメチル-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸(化合物24)の製造

エチル 1-カルバモイルメチル-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート(250mg)をメタノール(5ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.9ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を5%クエン酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、化合物24を得た。

1H-NMR (DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ = 2.50 (3H, s)、3.87 (2H, s)、5.00 (2H, s)、6.80 (1H, s)、

15 7.25 (1H, d, J=8.9Hz)、7.85 (1H, d, J=8.9Hz)、7.94 (1H, d, J=8.9Hz)、
8.34 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.78 (1H, d, J=1.7Hz)

FABMS (m/z) : 368 (M+1) +

実施例 25

2-(6-アリルオキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール(化合物25)の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール(2g)をDMF(20ml)に溶解したのち、無水炭酸カリウム(3.3g)および臭化アリル(960mg)を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を酢酸エチル-精製水で分配したのち、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、化合物25を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.48 (3H, s)、5.05 (2H, d, J=5.3Hz)、5.31 (1H, dd, J=1.7, 10.2Hz)、
5.48 (1H, dd, J=1.7, 17.2Hz)、6.15 (1H, m)、6.72 (1H, s)、

7.12-7.16 (2H, m)、7.78 (1H, d, J=8.9Hz)、7.95 (1H, d, J=8.6Hz)、
8.38 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.83 (1H, s)、9.99 (1H, br)

FABMS (m/z) : 293 (M+1) +

実施例 26

5 2-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (化合物26) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (500mg) および無水炭酸カリウム (1.4g) をDMF (10ml) に溶解し、室温下で臭化ベンジル (342mg) を滴下したのち、ヨウ化カリウム

10 (10mg) を加え、80°Cで4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製して、化合物26を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

15 δ = 2.55 (3H, s)、5.64 (2H, s)、6.90 (1H, s)、7.18-7.22 (2H, m)、
7.36-7.57 (5H, m)、7.82 (1H, d, J=8.9Hz)、7.97 (1H, d, J=8.9Hz)、
8.38 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.90 (1H, s)

FABMS (m/z) : 343 (M+1) +

実施例 27

20 N, N-ジメチル-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミニル)-2-ナフチルオキシ]アセトアミド (化合物27) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (500mg) および無水炭酸カリウム (410mg) をDMF (10ml) に懸濁し、室温下で臭化N, N-ジメチルアセトアミド (330mg) を加え、8

25 0°Cで4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、クロロホルム-精製水で分配した。クロロホルム層を1規定塩酸水溶液で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をメタノールより固化させて、化合物27を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

$\delta = 2.59$ (3H, s)、 2.89 (3H, s)、 3.13 (3H, s)、 5.31 (2H, s)、 6.98 (1H, s)、
 7.20 – 7.23 (2H, m)、 7.82 (1H, d, $J=8.9$ Hz)、 7.92 (1H, d, $J=8.6$ Hz)、
 8.26 (1H, dd, $J=1.7, 8.9$ Hz)、 8.81 (1H, s)

FABMS (m/z) : 338 ($M+1$) +

5 実施例 28

N,N' -ジメチル-[2-(6-N, N-ジメチルアミノカルボニルメトキシ-2-ナフチル)-6-メチル-4-ピリミジニルオキシ]アセトアミド(化合物 28)の製造

実施例 27 で得られた 1 規定塩酸洗浄液を氷冷下で静置し、析出した固体をろ

10 取して化合物 28 を得た。

1H -NMR (DMSO-d6, D2O/TMS) :

$\delta = 2.49$ (3H, s)、 3.08 (12H, s)、 4.91 (2H, s)、 5.18 (2H, s)、 6.72 (1H, s)、
 7.26 (1H, dd, $J=2.6, 8.9$ Hz)、 7.33 (1H, d, $J=2.6$ Hz)、 7.84 (1H, d, $J=8.6$ Hz)、
 7.94 (1H, d, $J=8.9$ Hz)、 8.35 (1H, dd, $J=1.7, 8.9$ Hz)、 8.76 (1H, s)

15 FABMS (m/z) : 423 ($M+1$) +

実施例 29

$2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエトキシ)-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ナフチルアセトアミド(化合物 29)の製造$

20 化合物 21 (2 g) を DMF (50 ml) に溶解したのち、無水炭酸カリウム (2.7 g) および $N-(t-ブトキシカルボニル)-2-$ 塩化エチルアミン (1.4 g) を加え、50°Cで3日間攪拌した。反応液を酢酸エチル-精製水で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製して、化合物 29 を得た。

25 1H -NMR (DMSO-d6, D2O/TMS) :

$\delta = 1.38$ (9H, s)、 2.48 (3H, s)、 3.41 – 3.43 (2H, m)、 3.88 (2H, s)、
 4.50 (2H, t, $J=5.6$ Hz)、 6.68 (1H, s)、 7.25 (1H, d, $J=8.9$ Hz)、
 7.93 (2H, t, $J=9.9$ Hz)、 8.41 (1H, d, $J=8.9$ Hz)、 8.85 (1H, s)

FABMS (m/z) : 453 ($M+1$) +

実施例 3 0

2-(2-アミノエトキシ)-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ナフチルアセトアミド・塩酸塩(化合物30)の製造

化合物29(300mg)に1規定塩酸-酢酸溶液(4.5ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出した固体をろ取して、化合物30を得た。

1H-NMR(DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ = 2.61(3H, s)、3.34-3.37(2H, m)、3.89(2H, s)、4.82(2H, t, J =5.0Hz)、
6.93(1H, s)、7.36(1H, d, J =8.9Hz)、7.93(1H, d, J =8.9Hz)、

8.00(1H, d, J =8.9Hz)、8.39(1H, dd, J =1.7, 8.9Hz)、8.92(1H, d, J =1.3Hz)

FABMS (m/z) : 353 (M+1) +

実施例 3 1

エチル 3-[2-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ]エチル]アミノ-3-オキソプロピオナート(化合物31)の製造

2-[6-(2-アミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩(800mg)およびマロン酸モノエチル(390mg)のピリジン(10ml)溶液に、DCC(600mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム(クロロホルム-メタノール)で精製した。生成物をエーテルより固化させて、化合物31を得た。

1H-NMR(DMSO-d6/TMS) :

δ = 1.15(3H, t, J =6.9Hz)、2.54(3H, s)、3.25(2H, s)、
3.56(2H, dd, J =5.9, 10.6Hz)、4.05(2H, dd, J =6.9, 14.2Hz)、
4.57(2H, t, J =5.6Hz)、6.82(1H, s)、7.16(1H, d, J =2.3Hz)、
7.20(1H, d, J =2.3Hz)、7.81(1H, d, J =8.9Hz)、7.97(1H, d, J =8.9Hz)、
8.37(1H, dd, J =1.7, 7.3Hz)、8.45(1H, t, J =5.3Hz)、8.90(1H, s)

FABMS (m/z) : 410 (M+1) +

実施例 3 2

N- {2- [6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2- ナフチルオキシ] エチル} アミノ酢酸・塩酸塩 (化合物 3 2) の製造

2-塩化エチルアミン・塩酸塩 (2. 3 g) をクロロホルム (10 ml) に懸濁し、氷冷下でトリエチルアミン (3. 1 ml) および臭化酢酸 t-ブチル (2. 5 ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液をクロロホルム-精製水で分配し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、t-ブチル N- (2-塩化エチル) アミノアセタート (2. 4 g) を得た。得られた前記化合物をクロロホルムに溶解後、二炭酸ジ- t-ブチル (2. 4 g) を滴下し、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、精製水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下で濃縮して、t-ブチル N- (t-ブトキシカルボニル) -N- (2-塩化エチル) アミノアセタート (3. 1 g) を得た。得られた t-ブチル N- (t-ブトキシカルボニル) -N- (2-塩化エチル) アミノアセタート (1. 2 g) を、2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -6-メチルピリミジン-4-オール (1. 0 g) および無水炭酸カリウム (883 mg) のDMF (10 ml) 懸濁液に加え、80°Cで8時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製して、t-ブチル N- t-ブトキシカルボニル-2- [6- (6-メチル-4-ヒドロキシ-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシ] エチルアミノアセタート (1. 0 g) を得た。さらに得られた t-ブチル N- t-ブトキシカルボニル-2- [6- (6-メチル-4-ヒドロキシ-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシ] エチルアミノアセタート (990 mg) を4規定塩酸ジオキサン溶液 (2. 4 ml) に溶解し、室温で5時間攪拌した。析出した粗生成物をろ取り、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール-酢酸) で精製して、化合物 3 2を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2. 52 (3H, s)、3. 48 (2H, m)、3. 96 (2H, m)、4. 87 (2H, m)、6. 77 (1H, s)、
7. 18-7. 23 (2H, m)、7. 77 (1H, d, J =8. 9Hz)、7. 96-7. 98 (2H, m)、

8.39(1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.89(1H, s)、9.76(1H, brs)

FABMS (m/z) : 354 (M+1) +。

実施例3 3

2-(6-カルボキシメトキシ-2-ナフチル)-6-メチル-4-ピリミジ

5 ニルオキシ酢酸 (化合物3 3) の製造

メチル 2-(6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチル)-6-メチル-4-ピリミジニルオキシアセタート (512mg) をメタノール (10ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.5ml) を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、塩酸で中和し、析出した固体

10 をろ取して、化合物3 3を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.52(3H, s)、4.86(2H, s)、5.04(2H, s)、6.86(1H, s)、
7.28(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz)、7.35(1H, d, J=2.3Hz)、7.91(1H, d, J=8.6Hz)、
8.01(1H, d, J=8.9Hz)、8.38(1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.86(1H, s)

15 FABMS (m/z) : 369 (M+1) +

実施例3 4

エチル 4-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ]ブチラート (化合物3 4) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (1.5g) および無水炭酸カリウム (1.2g) のDMF (10ml) 溶液に室温で4-臭化ブタン酸エチル (0.86ml) を加え二昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-精製水で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製し化合物3 4を得た。

25 1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 1.17(3H, t, J=7.3Hz)、2.01-2.11(2H, m)、2.42-2.52(5H, m)、
4.07(2H, dd, J=7.3, 14.2Hz)、4.52(2H, t, J=6.6Hz)、6.67(1H, s)、
7.12-7.18(2H, m)、7.78(1H, d, J=8.6Hz)、7.79(1H, d, J=8.6Hz)、
8.37(1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.83(1H, s)、10.00(1H, s)

FABMS (m/z) : 367 (M+1) +

実施例 3 5

エチル 4-[2-[6-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-2-ナフチル]-6-メチル-4-ピリミジニルオキシ]ブチラート (化合物 3 5) の製造

5 2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (1...5.g) および無水炭酸カリウム (1. 2 g) のDMF (1.0 ml) 溶液に室温で4-臭化ブタン酸エチル (0. 86 ml) を加え二昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-精製水で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製し、化合物 3 5を得た。

¹H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 1.12-1.23 (6H, m)、2.01-2.11 (4H, m)、2.48-2.54 (7H, m)、
 4.03-4.18 (6H, m)、4.53 (2H, t, J=6.3Hz)、6.70 (1H, s)、
 7.20 (1H, dd, J=2.6, 8.9Hz)、7.37 (1H, s)、
 15 7.89 (1H, d, J=8.9Hz)、8.01 (1H, d, J=8.9Hz)、8.43 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、
 8.86 (1H, s)

FABMS (m/z) : 481 (M+1) +

実施例 3 6

4-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ]ブタン酸 (化合物 3 6) の製造

エチル 4-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ]ブチラート (800 mg) をメタノール (5 ml) に溶解し、氷冷下で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (11 ml) を滴下した。室温で一昼夜攪拌後、1規定塩酸水溶液で中和し、析出した固体をろ取し、精製水で洗浄して、
 25 化合物 3 6を黄色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.00-2.10 (2H, m)、2.45 (2H, t, J=7.3Hz)、2.59 (3H, s)、
 4.59 (2H, t, J=6.6Hz)、6.91 (1H, s)、7.19-7.23 (2H, m)、
 7.83 (1H, d, J=8.6Hz)、7.97 (1H, d, J=8.6Hz)、

8.35 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.93 (1H, s)

FABMS (m/z) : 339 (M+1) +

実施例37

4-{2-[6-(3-カルボキシプロポキシ)-2-ナフチル]-6-メチル-4-ピリミジニルオキシ}ブタン酸 (化合物37) の製造

エチル 4-{2-[6-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-2-ナフチル]-6-メチル-4-ピリミジニルオキシ}ブチラート (365mg) をメタノール (5ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (7.6ml) 加え、実施例36と同様に処理して、化合物37を得た。

10 1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 1.98-2.09 (4H, m)、2.41-2.56 (7H, m)、4.15 (2H, t, J=6.6Hz)、4.52 (2H, t, J=6.6Hz)、6.71 (1H, s)、7.21 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz)、7.38 (1H, d, J=2.3Hz)、7.89 (1H, d, J=8.9Hz)、8.02 (1H, d, J=9.2Hz)、8.44 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.87 (1H, d, J=1.0Hz)、12.19 (2H, s)

15 FABMS (m/z) : 425 (M+1) +

実施例38

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)ピリミジン-4,6-ジオール (化合物38) の製造

金属ナトリウム (1.8g) を無水エタノール (50ml) に溶解してナトリウムエトキシドのエタノール溶液を調製したのち、2-アミジノ-6-ナフトール・メタンスルホン酸塩 (10g) およびマロン酸ジエチル (5.9ml) を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を塩酸で中和したのち、精製水 (500ml) を加えて析出した固体をろ取りし、化合物38を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

25 δ = 5.34 (1H, s)、7.18-7.27 (2H, m)、7.79 (1H, d, J=8.9Hz)、7.88 (1H, d, J=9.2Hz)、8.10 (1H, d, J=8.9Hz)、8.64 (1H, s)、11.23 (1H, br)

FABMS (m/z) : 255 (M+1) +

実施例39

メチル 6-(4,6-ジヒドロキシ-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオ

キシアセタート（化合物39）の製造

2-（6-ヒドロキシ-2-ナフチル）ピリミジン-4, 6-ジオール（1.0 g）および無水炭酸カリウム（869 mg）のDMF（5 ml）溶液に室温下で臭化酢酸メチル（0.31 ml）を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物を酢酸エチル-0.01規定塩酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム-メタノール）で精製して、化合物39を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

10 δ = 3.73 (3H, s)、5.01 (2H, s)、5.72 (1H, brs)、7.16 (1H, d, J=2.3Hz)、
7.20 (1H, s)、7.80 (1H, d, J=8.9Hz)、7.86 (1H, d, J=9.6Hz)、
8.08 (1H, d, J=8.9Hz)、8.65 (1H, s)、10.16 (1H, brs)、12.58 (1H, br)
FABMS (m/z) : 327 (M+1) +

実施例40

15 メチル 6-ヒドロキシ-2-（6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチル）-4-ピリミジニルオキシアセタート（化合物40）の製造

2-（6-ヒドロキシ-2-ナフチル）ピリミジン-4, 6-ジオール（1.0 g）および無水炭酸カリウム（869 mg）のDMF（5 ml）溶液に室温下で臭化酢酸メチル（0.31 ml）を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物を酢酸エチル-0.01規定塩酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム-メタノール）で精製して、化合物40を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

25 δ = 3.74 (6H, s)、5.10 (4H, s)、6.42 (1H, s)、7.15 (1H, d, J=2.3Hz)、
7.18 (1H, s)、7.79 (1H, d, J=8.6Hz)、7.86 (1H, d, J=8.6Hz)、
8.17 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.64 (1H, s)、10.08 (1H, s)
FABMS (m/z) : 399 (M+1) +

実施例41

6-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトール(化合物41)の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール(2g)をピリジン(30m1)に溶解し、無水酢酸(2.2m1)を加えて室温で5時間攪拌した。析出した固体をろ取し、精製水およびヘキサンで洗浄して、6-(4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジニル)-2-ナフチルアセタートを得た。得られた6-(4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジニル)-2-ナフチルアセタート(2.0g)にオキシ塩化リン(5m1)を加え、1時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液に精製水を加え、氷冷下で1時間攪拌した。析出した固体をろ取後、乾燥して、6-(4-クロロ-6-メチルピリミジニル)-2-ナフチルアセタートを得た。得られた6-(4-クロロ-6-メチルピリミジニル)-2-ナフチルアセタート(1.5g)をメタノール(10m1)に溶解し、無水炭酸カリウム(2.0g)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液をろ過したのち、ろ液に希塩酸水溶液を加えて中和し、析出した固体をろ取して、化合物41を得た。

1H-NMR(DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.57(3H, s)、7.13-7.18(2H, m)、7.51(1H, s)、7.80(1H, d, J =8.9Hz)、8.00(1H, d, J =8.9Hz)、8.32(1H, dd, J =1.7, 8.9Hz)、8.82(1H, s)、10.08(1H, s)

20 FABMS (m/z) : 271 (M+1) +

実施例42

6-(4-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトール(化合物42)の製造

6-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトール(1.1g)をエタノール(20m1)に溶解し、10%パラジウム活性炭(150mg)を加え、水素気流下室温で6時間攪拌した。パラジウム活性炭をろ去後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル-精製水で分配し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物42を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.57 (3H, s)、7.15 (1H, dd, J=2.3, 8.6Hz)、7.19 (1H, d, J=1.9Hz)、
 7.29 (1H, d, J=5.0Hz)、7.79 (1H, d, J=8.6Hz)、7.96 (1H, d, J=8.9Hz)、
 8.41 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.75 (1H, d, J=4.9Hz)、8.87 (1H, s)、
 9.98 (1H, s)

5

FABMS (m/z) : 237 (M+1) +

実施例4 3

メチル 6-(4-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (化合物4 3) の製造

10 6-(4-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトール (236mg) をDMF (5ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (415mg) および臭化酢酸メチル (184mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-精製水で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、化合物4 15 3を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.58 (3H, s)、3.75 (3H, s)、4.98 (2H, s)、7.28 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz)、
 7.31 (1H, d, J=5.0Hz)、7.37 (1H, d, J=2.3Hz)、7.91 (1H, d, J=8.6Hz)、
 8.06 (1H, d, J=8.9Hz)、8.48 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.77 (1H, d, J=5.0Hz)、
 20 8.93 (1H, s)

FABMS (m/z) : 309 (M+1) +

実施例4 4

6-(4-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸 (化合物4 4) の製造

25 メチル 6-(4-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (240mg) をメタノール (5ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.3ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下で溶媒を濃縮して、化合物4 4を得

た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.57 (3H, s)、4.85 (2H, s)、7.26 (1H, dd, J=2.6, 8.9Hz)、
 7.32 (1H, d, J=5.0Hz)、7.34 (1H, d, J=2.6Hz)、7.91 (1H, d, J=8.9Hz)、
 8.05 (1H, d, J=9.2Hz)、8.47 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.77 (1H, d, J=5.0Hz)、
 8.92 (1H, s)、13.11 (1H, br)

FABMS (m/z) : 295 (M+1) +

実施例4 5

2-[6-(4-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ]エチルア
 ミン・塩酸塩 (化合物4 5) の製造

6-(4-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトール (236mg) をDMF (5ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (415mg) およびN-(t-ブ
 トキシカルボニル)-2-塩化エチルアミン (270mg) を加え、80°Cで7
 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-精製水で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸
 ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチ
 ル) で精製した。得られた生成物に1規定塩酸-酢酸溶液 (2ml) を加え、室
 温で2時間攪拌したのち、エーテルを加えて固化させて、化合物4 5を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.60 (3H, s)、3.30-3.34 (2H, m)、4.38 (2H, d, J=5.0Hz)、
 7.31 (1H, dd, J=2.6, 8.9Hz)、7.38 (1H, d, J=5.3Hz)、7.46 (1H, d, J=2.3Hz)、
 7.97 (1H, d, J=8.6Hz)、8.08 (1H, d, J=8.9Hz)、8.47 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、
 8.79 (1H, d, J=5.3Hz)、8.92 (1H, s)

FABMS (m/z) : 280 (M+1) +

実施例4 6

25 メチル [6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナ
 フチルオキシ]カルボキシラート (化合物4 6) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール
 (1.5g) をDMF (30ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (2.9g) お
 よびクロロギ酸メチル (0.92ml) を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液

を減圧下で濃縮し、残留物をクロロホルム-精製水で分配した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し、析出した固体をろ取して、化合物46を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6/TMS) :

$\delta = 2.33$ (3H, s)、 3.90 (3H, s)、 6.28 (1H, s)、 7.53 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{Hz}$)、
 7.88 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)、 8.05 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)、 8.13 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$)、
 8.26 (1H, dd, $J=1.7, 8.6\text{Hz}$)、 8.80 (1H, s)、 12.64 (1H, br)

FABMS (m/z) : 311 ($M+1$) +

10 実施例47

エチル 6-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ]ヘキサナート (化合物47) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (1 g) および無水炭酸カリウム (869 mg) のDMF (5 ml) 溶液に室温
15 下で6-臭化ヘキサン酸エチル (890 mg) を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応液をろ過したのち、減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-0.01規定塩酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製して、化合物47を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6/TMS) :

$\delta = 1.16$ (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$)、 1.42 - 1.57 (2H, m)、 1.60 - 1.68 (2H, m)、
 1.75 - 1.86 (2H, m)、 2.33 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、 2.52 (3H, s)、
 4.04 (2H, dd, $J=6.9, 14.2\text{Hz}$)、 4.52 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$)、 6.80 (1H, s)、
 7.15 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)、 7.19 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)、 7.80 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、

25 7.96 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、 8.34 (1H, dd, $J=1.7, 8.6\text{Hz}$)、 8.84 (1H, s)

FABMS (m/z) : 395 ($M+1$) +

実施例48

メチル (2E)-3-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチル] プロペナート (化合物48) の製造

6-シアノ-2-ナフトール (10 g) をピリジン (50 ml) に溶解し、0 °Cでトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (11.6 ml) を加えたのち、室温で一晩攪拌した。反応液をエーテル-精製水で分配し、エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、6-シアノ-2-ナフチル トリフルオロメタンスルホネートを白色固体として得た。得られた6-シアノ-2-ナフチル トリフルオロメタンスルホネート (3 g) をDMF (30 ml) に溶解し、アクリル酸メチル (1.3 ml) 、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (140 mg) 、およびトリエチルアミン (6.2 ml) を加えて90 °Cで6時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-精製水で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、乾燥してメチル (2E)-3-(6-シアノ-2-ナフチル) プロペナートを得た。得られたメチル (2E)-3-(6-シアノ-2-ナフチル) プロペナート (2.0 g) をメタノール (250 ml) に溶解し、0 °Cで塩酸ガスを1.5時間通じたのち、密栓をして室温で一晩攪拌した。反応液にエーテルを加えて、析出した固体をろ取したのち、得られた固体をメタノール (70 ml) に溶解し、0 °Cでアンモニアガスを飽和するまで通じたのち、密栓をして室温で3日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物をメタノールに溶かしてろ過した。ろ液を濃縮後、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール-酢酸) で精製し、メチル (2E)-3-(6-アミジノ-2-ナフチル) プロペナート・酢酸塩を得た。ナトリウム (210 mg) のメタノール (50 ml) 溶液にメチル (2E)-3-(6-アミジノ-2-ナフチル) プロペナート・酢酸塩 (970 mg) およびアセト酢酸エチル (0.47 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液で中和し、析出する固体をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール-酢酸) で精製して、化合物48を得た。

1H-NMR (CDCl₃/TMS) :

δ = 2.44 (3H, s)、3.85 (3H, s)、6.35 (1H, s)、6.60 (1H, d, J=15.8 Hz)、7.74 (1H, d, J=8.6 Hz)、7.86 (1H, d, J=15.8 Hz)、7.96-8.02 (3H, m)、8.28 (1H, dd, J=1.7, 8.6 Hz)、8.75 (1H, s)

FABMS (m/z) : 321 (M+1) +

実施例 49

N-2-アミノエチル-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ]アセトアミド・塩酸塩(化合物49)の製造

5 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸(930mg)をDMFに溶解し、N-(t-ブトキシカルボニル)エチレンジアミン(481mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(575mg)、およびN-ヒドロキシベンゾトリアゾール-5%クエン酸水溶液で分配し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ならびに精製水で洗浄したのち、減圧下で濃縮した。析出した白色固体をろ取したのち、DMF(3ml)に溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液(1.2ml)を加えて室温で6時間攪拌した。反応液にエーテルを加えて生じた黄色油状物質をエーテルおよびアセトンで洗浄し、析出した黄色固体をろ取して、化合物49を得た。

1H-NMR(DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.52(3H, s)、2.84-2.90(2H, m)、3.37-3.44(2H, m)、4.96(2H, s)、

6.84(1H, s)、7.14-7.19(2H, m)、7.78(1H, d, J=8.6Hz)、

7.96(1H, d, J=8.9Hz)、8.03(2H, br)、8.34(1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、

20 8.61(1H, t, J=5.6Hz)、8.83(1H, s)

FABMS (m/z) : 353 (M+1) +

実施例 50

6-[4-(3-アミノプロポキシ)-6-メチル-2-ピリミジニル]-2-ナフチルオキシ酢酸・塩酸塩(化合物50)の製造

25 メチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート(324mg)および無水炭酸カリウム(200mg)のDMF(5ml)溶液にN-(t-ブトキシカルボニル)-3-塩化プロピルアミン(250mg)を加えて80°Cで8時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液なら

びに精製水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（ヘキサン-酢酸エチル）で精製した。得られた白色固体をメタノール（5 ml）に溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）を加えて2時間攪拌した。析出した白色固体をろ取して精製水で洗浄したのち、引き続き4規定塩酸-ジオキサン溶液（2 ml）に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液にエーテルを加えて析出した固体をろ取したのち、エーテルで洗浄して、化合物50を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.09-2.19 (2H, m)、2.53 (3H, s)、2.97-3.01 (2H, m)、

4.22-4.27 (2H, t, J =5.9Hz)、5.04 (2H, s)、6.86 (1H, s)、
7.25 (1H, dd, J =2.6, 8.9Hz)、7.41 (1H, d, J =2.3Hz)、7.91 (1H, d, J =8.9Hz)、
8.00 (1H, d, J =9.2Hz)、8.24 (2H, br)、8.38 (1H, dd, J =1.7, 8.6Hz)、
8.85 (1H, d, J =1.3Hz)

FABMS (m/z) : 368 (M+1) +

15 実施例51

6-[4-[N-(2-アミノエチル)アミノカルボニルメトキシ]-6-メチル-2-ピリミジニル]-2-ナフチルオキシ酢酸・塩酸塩（化合物51）の製造

メチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセート（972mg）および無水炭酸カリウム（490mg）のDMF（7ml）溶液に臭化酢酸t-ブチル（0.53ml）を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ならびに精製水で洗浄したのち、4規定塩酸-ジオキサン溶液（12ml）に溶解して、室温で3時間攪拌した。反応液にエーテルを加えて析出した淡黄色固体をろ取し、乾燥したのち、DMF（7ml）に溶解し、N-(t-ブトキシカルボニル)エチレンジアミン（461mg）、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩（552mg）、およびN-ヒドロキシベンゾトリアゾール-1-水和物（441mg）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配

し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ならびに精製水で洗浄したのち、減圧下で濃縮した。残留物をエタノール（5 ml）に溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液（14 ml）を加えて3時間攪拌した。反応液にエタノールおよび精製水を加えて、析出した固体をろ取し、得られた固体を4規定塩酸ジオキサン溶液（12 ml）に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液にエーテルおよびアセトンを加え、析出した黄色固体をアセトンで洗浄して、化合物51を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.52 (3H, s)、2.89-2.94 (2H, m)、3.42-3.48 (2H, m)、4.68 (2H, s)、
5.04 (2H, s)、6.87 (1H, s)、7.37 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz)、7.42 (1H, s)、
7.92 (1H, d, J=8.6Hz)、8.03 (1H, d, J=8.9Hz)、8.14 (2H, br)、
8.39 (1H, d, J=9.9Hz)、8.54 (1H, t, J=5.3Hz)、8.86 (1H, s)

FABMS (m/z) : 411 (M+1) +

実施例52

15 1-[N-(2-アミノエチル)アミノカルボニルメチル]-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸・塩酸塩
(化合物52)の製造

T. Nakayamaらの方法 (WO 9620917) に従い合成した、
メチル 6-アミジノ-2-ヒドロキシ-1-ナフチルアセタート・メタンスル
20 ホン酸塩 (700 mg) およびナトリウムメトキシド (200 mg) を無水メタノール (30 ml) に溶解し、アセト酢酸エチル (351 mg) を加えて、4時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物に10%クエン酸水溶液を加えて中和し、析出した白色固体をろ取した。得られた固体をメタノール (2 ml) に溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.4 ml) を加え、室温で
25 1.5時間攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液で中和して、析出した固体をろ取し、2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ナフチル酢酸を得た。得られた2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ナフチル酢酸 (300 mg) およびN-(t-ブトキシカルボニル)エチレンジアミン (171 mg) をDMF

(5 m l) に溶解し、ベンゾトリアゾールー 1-イール-オキシトリス(ジメチノアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(469 mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.22 m l)を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を5%クエン酸水溶液で中和して、析出した固体をろ取し、N-[2-5-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチル-2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ナフチル]アセトアミド(274 mg)を白色固体として得た。得られたN-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチル-2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ナフチル]アセトアミド(270 mg)および無水炭酸カリウム(81 mg)をDMF(3 m l)に懸濁し、室温下で臭化酢酸t-ブチル(0.09 m l)を加え、一昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-精製水で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下で濃縮した。残留物に4規定塩酸-ジオキサン溶液(4.8 m l)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出した固体をろ取¹⁰して、化合物52を得た。

1H-NMR(DMSO-d₆/TMS) :

δ = 2.52(3H, s)、2.85-2.87(2H, m)、3.28-3.37(2H, m)、3.93(2H, s)、
5.02(2H, s)、6.84(1H, s)、7.29(1H, d, J=8.9Hz)、7.84(1H, d, J=8.9Hz)、
7.95(1H, d, J=9.2Hz)、8.33(1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、
20 8.78(1H, d, J=1.7Hz)

FABMS (m/z) : 411 (M+1) +

実施例53

6-[5-(6-アミノヘキシル)-4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル]-2-ナフチルオキシ酢酸・塩酸塩(化合物53)の製造²⁵ アセト酢酸エチル(410 mg)をDMF(6 m l)に溶解し、60%水素化ナトリウム(400 mg)を氷冷下で加えて30分間攪拌後、N-(t-ブトキシカルボニル)-6-臭化ヘキシルアミン(580 mg)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-10%クエン酸水溶液で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮して褐色油状物質(500 mg)

を得た。ナトリウムメトキシド (324 mg) をメタノール (20 ml) に溶解し、2-アミジノ-6-ナフトール・メタンスルホン酸塩 (564 mg) および先に得た油状物質 (500 mg) を加え、80°Cで25時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および精製水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製して、5-(6-アミノヘキシル)-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (110 mg) を白色固体として得た。得られた5-(6-アミノヘキシル)-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (110 mg) および無水炭酸カリウム (33 mg) をDMF (2 ml) に懸濁し、室温下で臭化酢酸t-ブチル (0.04 ml) を加え、一昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-精製水で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、t-ブチル 6-[5-[6-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシル-4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル]]-2-ナフチルオキシアセタートを無色油状物質として得た。得られた油状物質 (64 mg) に、4規定塩酸ジオキサン溶液 (3 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出した固体をろ取して、化合物53を得た。

20 1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 1.39-1.60 (8H, m)、2.60-2.77 (7H, m)、5.08 (2H, s)、7.15-7.19 (2H, m)、
7.78 (1H, d, J=8.9Hz)、7.89 (1H, d, J=8.9Hz)、8.08 (2H, br)、
8.28 (1H, d, J=8.9Hz)、8.79 (1H, s)

FABMS (m/z) : 410 (M+1) +

25 実施例54

6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ヨード-2-ナフチルオキシ酢酸 (化合物54) の製造

ナトリウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (33 mg) を酢酸 (2 ml) に溶解し、ヨウ素 (1

0.3 mg) を加えて 70°C で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、不溶物をろ去し、ろ液を 10% クエン酸水溶液で酸性としたのち、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物 5-4 を黄色固体として得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.47 (3H, s)、4.95 (2H, s)、6.75 (1H, s)、7.31 (1H, d, J =7.6Hz)、
7.91 (1H, d, J =8.9Hz)、7.98 (1H, d, J =8.9Hz)、8.40 (1H, d, J =8.9Hz)、
8.74 (1H, s)

10 FABMS (m/z) : 437 (M+1) +

実施例 5-5

ベンジル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (化合物 5-5) の製造

15 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (6.2 g) のメタノール (300 ml) 溶液に、室温下で炭酸セシウム (3.3 g) の水 (300 ml) 溶液を加え、溶解したのち、減圧下で溶媒を留去し、残留物を乾燥し、得られたセシウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (140 mg) の DMF (1 ml) 溶液に臭化ベンジル (0.04 ml) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびヘキサンを加えて攪拌し、析出した固体をろ取した。得られた固体を精製水およびヘキサンで洗浄して、化合物 5-5 を白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl₃/TMS) :

δ = 2.55 (3H, s)、5.09 (2H, s)、5.24 (2H, s)、6.62 (1H, s)、
7.10 (1H, dd, J =2.6, 8.9Hz)、7.15 (1H, d, J =2.6Hz)、7.23-7.32 (6H, m)、
7.66 (1H, d, J =8.6Hz)、7.79 (1H, d, J =8.6Hz)、8.36 (1H, dd, J =1.7, 8.6Hz)、
8.78 (1H, s)

FABMS (m/z) : 401 (M+1) +

実施例 5-6

ノナニル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート(化合物56)の製造

セシウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート(300mg)のDMF(2ml)溶液に1-臭化ノナン(0.14ml)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、化合物56を白色固体として得た。

1H-NMR(CDCl₃/TMS) :

10 $\delta = 0.86$ (3H, t, J=6.9Hz)、1.16 (12H, m)、1.58-1.64 (2H, m)、2.56 (3H, s)、
 4.19 (2H, t, J=6.6Hz)、5.03 (2H, s)、6.62 (1H, s)、
 7.12 (1H, dd, J=2.6, 8.9Hz)、7.17 (1H, d, J=2.3Hz)、7.72 (1H, d, J=8.6Hz)、
 7.88 (1H, d, J=8.9Hz)、8.40 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.83 (1H, s)

FABMS (m/z) : 437 (M+1) +

15 実施例57

メトキシメチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート(化合物57)の製造

セシウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート(300mg)のDMF(2ml)溶液に塩化メトキシメタン(0.06ml)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル)で精製して、化合物57を白色固体として得た。

1H-NMR(CDCl₃/TMS) :

25 $\delta = 2.56$ (3H, s)、3.38 (3H, s)、5.08 (2H, s)、5.36 (2H, s)、6.64 (1H, s)、
 7.12 (1H, dd, J=2.6, 8.9Hz)、7.16 (1H, d, J=2.6Hz)、
 7.71 (1H, d, J=8.6Hz)、7.88 (1H, d, J=8.9Hz)、8.40 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、
 8.83 (1H, s)

FABMS (m/z) : 355 (M+1) +

実施例 5 8

2 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] エチル 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシアセタート (化合物 5 8) の製造

5 トリエチレングリコールモノメチルエーテル (0. 8 m l) をピリジン (2 m l) に溶解し、0 °Cで塩化メタンスルホン酸 (0. 39 m l) を加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル - 希塩酸水溶液で分配し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および精製水で洗浄ののち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、2 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] エチル メタンスルホネートを調製した。得られた、2 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] エチル メタンスルホネート (120 m g) をセシウム 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシアセタート (200 m g) のDMF (2 m l) 溶液に加えて室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル - 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム - エタノール) で精製して、化合物 5 8 を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) :

δ = 1. 57 (3H, s)、2. 55 (3H, s)、3. 52 - 3. 79 (8H, m)、4. 34 - 4. 40 (4H, m)、

5. 07 (2H, s)、6. 62 (1H, s)、7. 13 (1H, dd, J=2. 6, 8. 6 Hz)、

7. 17 (1H, d, J=2. 0 Hz)、7. 72 (1H, d, J=8. 9 Hz)、7. 89 (1H, d, J=8. 9 Hz)、

8. 40 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9 Hz)、8. 82 (1H, s)

FABMS (m/z) : 457 (M+1) +

実施例 5 9

25 N - 2 - フタルイミドエチル 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシアセタート (化合物 5 9) の製造
セシウム 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシアセタート (200 m g) のDMF (1 m l) 溶液にN - (2 - 塩化エチル) フタルイミド (105 m g) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液

を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム-エタノール）で精製して、化合物 5 9を得た。

1H-NMR (CDCl₃/TMS) :

5 δ = 2.53 (3H, s)、3.99 (2H, t, J=5.0Hz)、4.47 (2H, t, J=5.0Hz)、5.02 (2H, s)、
6.58 (1H, s)、7.11 (1H, dd, J=2.3, 8.6Hz)、7.15 (1H, d, J=2.3Hz)、
7.64-7.76 (5H, m)、7.86 (1H, d, J=8.9Hz)、8.33 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、
8.74 (1H, s)

FABMS (m/z) : 484 (M+1) +

10 実施例 6 0

2-N, N-ジメチルアミノエチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート（化合物 6 0）の製造

セシウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (200mg) のDMF (2ml) 溶液に塩化2-ジメ

15 チルアミノエタン (54mg) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をクロロホルムで抽出し、抽出液を減圧下で濃縮し、溶媒を留去して、化合物 6 0 を白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl₃/TMS) :

20 δ = 2.28 (6H, s)、2.54 (3H, s)、2.65 (2H, t, J=5.6Hz)、4.35 (2H, t, J=5.6Hz)、
5.02 (2H, s)、6.60 (1H, s)、7.04-7.08 (2H, m)、7.61 (1H, d, J=8.6Hz)、
7.80 (1H, d, J=8.3Hz)、8.31 (1H, dd, J=1.6, 8.6Hz)、8.74 (1H, s)

FABMS (m/z) : 382 (M+1) +

実施例 6 1

25 2-モルホリノエチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート（化合物 6 1）の製造

セシウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (300mg) のDMF (2ml) 溶液に4-(2-塩化エチル) モルホリン (112mg) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を

酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム-エタノール）で精製して、化合物6-1を得た。

1H-NMR (CDCl₃/TMS) :

5 δ = 2.39 (4H, t, J=4.6Hz)、2.56 (3H, s)、2.62 (2H, t, J=5.6Hz)、
 3.61 (4H, t, J=4.6Hz)、4.34 (2H, t, J=5.6Hz)、5.04 (2H, s)、6.61 (1H, s)、
 7.10 (1H, dd, J=2.3, 8.6Hz)、7.12 (1H, d, J=1.3Hz)、7.68 (1H, d, J=8.9Hz)、
 7.85 (1H, d, J=8.6Hz)、8.37 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.80 (1H, s)

FABMS (m/z) : 424 (M+1) +

10 実施例6-2

2-ピリジルメチル-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート（化合物6-2）の製造

セシウム-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (150mg) のDMF (1ml) 溶液に塩化2-ピコリン (47mg) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム-エタノール）で精製して、化合物6-2を得た。

1H-NMR (CDCl₃/TMS) :

20 δ = 2.55 (3H, s)、5.14 (2H, s)、5.36 (2H, s)、6.63 (1H, s)、7.01-7.15 (3H, m)、
 7.23-7.39 (2H, m)、7.65 (1H, d, J=8.6Hz)、7.80 (1H, d, J=8.6Hz)、
 8.35 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.51 (1H, d, J=5.0Hz)、8.77 (1H, s)

FABMS (m/z) : 402 (M+1) +

実施例6-3

2-ピペリジノエチル-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート（化合物6-3）の製造

セシウム-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (200mg) のDMF (2ml) 溶液に1-(2-塩化エチル)ピペリジン (74mg) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を酢

酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、酢酸エチル層を精製水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物6-3を無色油状物質として得た。

1H-NMR (CDCl₃/TMS) :

5 $\delta = 1.37-1.41$ (2H, m)、 $1.50-1.58$ (4H, m)、 $2.37-2.40$ (4H, m)、 2.54 (3H, s)、
 2.64 (2H, t, $J=5.9$ Hz)、 4.35 (2H, t, $J=5.9$ Hz)、 4.98 (2H, s)、 6.59 (1H, s)、
 $7.06-7.10$ (2H, m)、 7.64 (1H, d, $J=8.9$ Hz)、 7.83 (1H, d, $J=8.6$ Hz)、
 8.33 (1H, dd, $J=1.7, 8.6$ Hz)、 8.76 (1H, d, $J=1.0$ Hz)

FABMS (m/z) : 422 (M+1) +

10 実施例6-4

ピバロイルオキシメチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (化合物6-4) の製造

セシウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (200mg) のDMF (1ml) 溶液にクロロメチルピバレート (0.07ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、化合物6-4を無色油状物質として得た。

1H-NMR (CDCl₃/TMS) :

20 $\delta = 1.12$ (9H, s)、 2.56 (3H, s)、 5.10 (2H, s)、 5.85 (2H, s)、 6.63 (1H, s)、
 7.12 (1H, dd, $J=2.6, 8.9$ Hz)、 7.16 (1H, d, $J=2.0$ Hz)、
 7.71 (1H, d, $J=8.6$ Hz)、 7.89 (1H, d, $J=8.9$ Hz)、 8.39 (1H, dd, $J=1.7, 8.6$ Hz)、
 8.81 (1H, s)

FABMS (m/z) : 425 (M+1) +

25 実施例6-5

N, N-ジメチルアミノカルボニルメチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (化合物6-5) の製造

セシウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (200mg) のDMF (1ml) 溶液に臭化N, N-

ジメチルアセトアミド (0. 09 m l) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に精製水を加え、析出した固体をろ取したのち、クロロホルムおよびヘキサンで洗浄して、化合物65を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

5 δ = 2.50 (3H, s)、2.83 (3H, s)、2.89 (3H, s)、4.93 (2H, s)、
 5.21 (2H, s)、6.84 (1H, s)、7.12 (1H, dd, J=2.3, 8.6Hz)、
 7.16 (1H, d, J=2.3Hz)、7.75 (1H, d, J=8.9Hz)、7.99 (1H, d, J=8.6Hz)、
 8.32 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.82 (1H, s)、9.97 (1H, s)

FABMS (m/z) : 396 (M+1) +

10 実施例66

2-ヒドロキシエチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (化合物66) の製造

エチレングリコールモノベンジルエーテル (1.4 m l) をピリジン (2 m l) に溶解し、0°Cで塩化メタンスルホン酸 (0.85 m l) を加えて、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、2-ベンジルオキシアセチルメタンスルホネートを調製した。得られた、2-ベンジルオキシアセチルメタンスルホネート (230 mg) をセシウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (400 mg) のDMF (2 m l) 溶液に加えて8時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配したのち、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物に10%パラジウム活性炭 (200 mg) を加え、エタノール (8 m l) 溶液として水素気流下で2時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、化合物66を得た。

1H-NMR (CDCl₃/TMS) :

δ = 2.56 (3H, s)、3.80-3.84 (2H, m)、4.34 (2H, t, J=4.6Hz)、5.08 (2H, s)、
 6.64 (1H, s)、7.10-7.16 (2H, m)、7.73 (1H, d, J=8.6Hz)、

7. 90 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 41 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、8. 83 (1H, s)

FABMS (m/z) : 355 (M+1) +

実施例 6 7

(S) - (+) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル 6 - (4-ヒドロキシ-6
5 メチル-2-ピリミジニル) - 2-ナフチルオキシアセタート (化合物 6 7)
の製造

(S) - (+) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-メタノール
(1. 2m1) をピリジン (2m1) に溶解し、0°Cで塩化メタンスルホン酸
(0. 85m1) を加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素
10 ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、
(S) - (+) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-メチルメタ
ンスルホネートを得た。得られた、(S) - (+) - 2, 2-ジメチル-1, 3
-ジオキソラン-4-メチルメタンスルホネート (210mg) をセシウム
15 6 - (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) - 2-ナフチルオキシ
アセタート (400mg) のDMF (2m1) 溶液に加えて2時間攪拌した。反
応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配したのち、酢酸エチル
層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をエタノール
(8m1) に溶解し、60°Cで4時間攪拌後、反応液を減圧下で濃縮し、シリカ
20 ゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、化合物 6 7 を白色固体として
得た。

1H-NMR (CD3OD/TMS) :

δ = 2. 53 (3H, s)、3. 51-3. 53 (2H, m)、3. 86 (1H, m)、

4. 20 (1H, dd, J=6. 3, 11. 2Hz)、4. 29 (1H, dd, J=4. 6, 11. 2Hz)、5. 10 (2H, s)、

25 6. 71 (1H, s)、7. 09-7. 13 (2H, m)、7. 70 (1H, d, J=8. 9Hz)、

7. 86 (1H, d, J=8. 6Hz)、8. 31 (1H, dd, J=1. 6, 8. 9Hz)、8. 74 (1H, s)

FABMS (m/z) : 385 (M+1) +

実施例 6 8

6 - (2-ピリミジニル) - 2-ナフチルオキシ酢酸 (化合物 6 8) の製造

2-アミジノ-6-ナフトール・メタンスルホン酸塩 (282 mg)、1, 1, 3, 3-テトラメトキシプロパン (2 ml)、およびアセトニトリル (2 ml) を封管中で、140°Cで1時間加熱した。反応液をクロロホルム-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、5 減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、6- (2-ピリミジニル) -2-ナフトールを得た。得られた6- (2-ピリミジニル) -2-ナフトール (25 mg) をDMF (2 ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (46 mg) および臭化酢酸メチル (0.01 ml) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した10 のち、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、残留物をヘキサンおよびエタノールで洗浄して、メチル 6- (2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタートを得た。得られたメチル 6- (2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (24 mg) をエタノール (5 ml) に懸濁し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 ml) を加えて20分15 間攪拌した。反応液を希塩酸で中和後、減圧下で濃縮した。残留物に精製水を加えて析出した固体をろ取して、化合物6-8を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 4.85 (2H, s)、7.27 (1H, dd, J=2.6, 8.9 Hz)、7.35 (1H, d, J=2.6 Hz)、
7.45 (1H, t, J=5.0 Hz)、7.92 (1H, d, J=8.6 Hz)、8.06 (1H, d, J=8.9 Hz)、
8.46 (1H, dd, J=1.7, 8.6 Hz)、8.93-8.94 (3H, m)、13.09 (1H, br)

FABMS (m/z) : 281 (M+1) +

実施例6-9

6- (4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシ酢酸 (化合物6-9) の製造

25 6- (4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフトール (79 0 mg) および無水炭酸カリウム (800 mg) をDMF (5 ml) に懸濁し、室温下で臭化酢酸t-ブチル (0.84 ml) を加えて一晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-精製水で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をヘキサンで洗浄して、

t-ブチル 6-(4-クロロ-6-メチルピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (800mg) を得た。得られた t-ブチル 6-(4-クロロ-6-メチルピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (350mg) をトリフルオロ酢酸 (3ml) に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応液にエーテル 5-ヘキサン (1:1) の混合溶液 (300ml) を加えて1時間攪拌し、析出した固体をろ取して、化合物 6.9 を白色固体として得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.58 (3H, s)、4.84 (2H, s)、7.27 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz)、7.34 (1H, s)、
7.53 (1H, s)、7.92 (1H, d, J=8.9Hz)、8.08 (1H, d, J=8.9Hz)、
8.39 (1H, d, J=8.9Hz)、8.87 (1H, s)、13.07 (1H, br)

FABMS (m/z) : 329 (M+1) +

実施例 7.0

2-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ]エチル アセタート (化合物 7.0) の製造

15 2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (1.1g) および無水炭酸カリウム (890mg) をDMF (10ml) に懸濁し、室温下で2-ブロモエチル アセタート (0.48ml) を加え、80°C で18時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物を酢酸エチル-精製水で分配した。酢酸エチル層を精製水および5%クエン酸水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製して、2-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ]エチル アセタート (化合物 7.0) および2-[2-[6-(2-アセトキシエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチル-4-ピリミジニルオキシ]エチル アセタート (黄色油 20 状物質)を得た。

1H-NMR (CDCl₃/TMS) :

δ = 2.09 (3H, s)、2.54 (3H, s)、4.49-4.52 (2H, m)、4.75-4.78 (2H, m)、
6.52 (1H, s)、7.12-7.17 (2H, m)、7.71 (1H, d, J=8.6Hz)、
7.86 (1H, d, J=8.6Hz)、8.41 (1H, s)、8.50 (1H, d, J=8.6Hz)、8.85 (1H, s)

FABMS (m/z) : 339 (M+1) +

実施例 7 1

2 - { 2 - [6 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - ナフチル] - 6 - メチル - 4 - ピリミジニルオキシ } エタノール (化合物 7 1) の製造

5 実施例 7 0 で、化合物 7 0 と一緒に最後に得られた黄色油状物質 (2 - { 2 - [6 - (2 - アセトキシエトキシ) - 2 - ナフチル] - 6 - メチル - 4 - ピリミジニルオキシ } エチル アセタート) (100mg) をメタノール (1ml) に溶解し、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.0ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で中和後、精製水を加えて攪拌し、
10 析出した固体をろ取して、化合物 7 1 を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.49 (3H, s)、3.79-3.81 (4H, m)、4.15 (2H, t, J=5.0Hz)、
4.52 (2H, t, J=5.0Hz)、4.91-4.93 (2H, m)、6.71 (1H, s)、
7.22 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz)、7.38 (1H, d, J=2.3Hz)、7.89 (1H, d, J=8.9Hz)、
8.01 (1H, d, J=8.9Hz)、8.43 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.86 (1H, s)

FABMS (m/z) : 341 (M+1) +

実施例 7 2

2 - [6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシ] エタノール (化合物 7 2) の製造

20 2 - [6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシ] エチル アセタート (480mg) をメタノール (3ml) に溶解し、室温下で 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.8ml) を滴下した。室温で 30 分間攪拌後、4 規定塩酸ジオキサン溶液で中和し、析出した固体をろ取して、化合物 7 2 を得た。

25 1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.47 (3H, s)、3.76-3.82 (2H, m)、4.51 (2H, t, J=5.0Hz)、
4.90 (1H, t, J=5.6Hz)、6.69 (1H, s)、7.10-7.17 (2H, m)、
7.76 (1H, d, J=8.6Hz)、7.94 (1H, d, J=8.6Hz)、
8.36 (1H, dd, J=1.3, 8.6Hz)、8.81 (1H, s)、9.96 (1H, br)

FABMS (m/z) : 297 (M+1) +

実施例 7 3

6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトエ酸・
塩酸塩 (化合物 7 3) の製造

5 ジメチル 2, 6-ナフタレンジカルボキシラート (201 g) にトルエン (600.0 ml) を加え、加温して溶解し、水酸化カリウム (46 g) のメタノール (920 ml) 溶液を加え、75°Cで1時間攪拌した。反応液を室温に戻して、析出した固体をろ取し、トルエンおよび精製水で洗浄した。得られた固体を精製水 (4000 ml) に加温して溶解し、濃塩酸を加えて析出した固体をろ取
10 し、アセトンで洗浄して、6-メトキシカルボニル-2-ナフトエ酸を得た。得られた 6-メトキシカルボニル-2-ナフトエ酸 (136 g) をトルエン (820 ml) に溶解し、塩化チオニル (84.5 g) および DMF (0.1 ml) を加え、2時間加熱還流した。反応液を冷却したのち、28%アンモニア水溶液 (110 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に精製水を加え、析出
15 した固体をろ取し、トルエンで洗浄して、メチル 6-カルバモイル-2-ナフタートを白色固体として得た。

得られたメチル 6-カルバモイル-2-ナフタート (130 g) のエタノール (1300 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (45.4 g) の水溶液 (70 ml) を加え、1時間加熱環流した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を精製水
20 と、塩化メチレン-メタノール混合 (4:1) 溶媒で分配した。水層に濃塩酸を加え、析出した固体をろ取し、アセトンで洗浄して、6-カルバモイル-2-ナフトエ酸を白色固体として得た。得られた、6-カルバモイル-2-ナフトエ酸 (40 g) の塩化チオニル (200 ml) 溶液に DMF (0.2 ml) を加えて、4.5時間加熱環流した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物をヘキサンおよびイソプロピルエーテルで洗浄して、6-シアノ-2-ナフトイル クロリドを白黄色固体として得た。

得られた 6-シアノ-2-ナフトイル クロリド (40 g) のメタノール (600 ml) 溶液を室温で3日間攪拌し、析出した白色固体をろ取して、メチル 6-シアノ-2-ナフタートを得た。得られたメチル 6-シアノ-2-ナフタート

(32 g) をメタノール (1600 ml) に溶解し、氷冷下で飽和するまで塩化水素ガスを通じたのち密栓をして、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物をエーテルおよびアセトンで洗浄したのち、氷冷下で、メタノール (1900 ml) に溶解し、氷冷下で飽和するまでアンモニアガスを通じたのち、密栓をして室温で6日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物に精製水 (300 ml) および濃塩酸 (280 ml) を加えて、3時間加熱還流した。反応液を冷却したのち、析出した固体をろ取し、アセトンで洗浄して、6-アミジノ-2-ナフトエ酸・塩酸塩を得た。

得られた6-アミジノ-2-ナフトエ酸・塩酸塩 (3.2 g) のメタノール (150 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (2.7 g) およびアセト酢酸エチル (2.4 g) を加え、50°Cで6日間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物を精製水 (500 ml) に溶解し、酸性になるまで濃塩酸を加えた。析出した固体をろ取し、精製水、メタノール、およびアセトンで洗浄して、化合物73を白色固体として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.45 (3H, s)、6.53 (1H, s)、8.07-8.19 (2H, m)、8.28 (2H, s)、8.69 (1H, s)、8.87 (1H, s)

FABMS (m/z) : 281 (M+1) +

実施例74

20 N-2-(N', N'-ジメチルアミノ)エチル-6-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトエ酸アミド・二塩酸塩(化合物74)の製造

6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトエ酸・塩酸塩 (400 mg) の塩化チオニル (5 ml) 溶液にDMF (0.05 ml) を加え、3時間加熱環流した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物にエーテル (30 ml) を加えて、析出した固体をろ取した。得られた固体を、N, N-ジメチルエチレンジアミン (190 mg) のピリジン (10 ml) 溶液に加えて、1時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物をクロロホルム-精製水で分配した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減

圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム-メタノール）で精製した。得られた生成物をアセトン（100ml）に溶解したのち、濃塩酸（0.5ml）を加え、析出した淡黄色固体をろ取して、化合物74を得た。

1H-NMR(DMSO-d6, D2O/TMS) :

5 δ = 2.51(3H, s)、2.90(6H, s)、3.39(2H, t, J=5.6Hz)、3.75(2H, t, J=5.6Hz)、
6.64(1H, s)、8.13-8.28(4H, m)、8.70(1H, s)、8.93(1H, s)
FABMS (m/z) : 369 (M+1) +

実施例75

2-(6-t-ブトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチル)-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボン酸（化合物75）の製造

エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート（3.1g）のDMF（100ml）溶液に無水炭酸カリウム（2.1g）およびヨウ化カリウム（166mg）を加え、室温で1時間攪拌したのち、臭化酢酸t-ブチル（2g）を加え、6時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物を酢酸エチル-精製水で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム）で精製して、t-ブチル 6-(5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタートを白色固体として得た。

20 得られたt-ブチル 6-(5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート（1.5g）のエタノール（35ml）溶液に2規定水酸化カリウム水溶液（6ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を希塩酸水溶液で中和し、析出した固体をろ取したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム-メタノール-酢酸）で精製して、化合物75を白色固体として得た。

1H-NMR(DMSO-d6, D2O/TMS) :

5 δ = 1.40(9H, s)、5.07(2H, s)、7.19-7.24(2H, m)、7.83(1H, d, J=8.9Hz)、
7.94(1H, d, J=8.9Hz)、8.36(1H, d, J=8.9Hz)、8.86(1H, s)、9.08(1H, s)
FABMS (m/z) : 397 (M+1) +

実施例 7 6

6- (4-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトエ酸・塩酸塩 (化合物 7 6) の製造

6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトエ酸・
 5 塩酸塩 (2. 9 g) の塩化チオニル (3 5 m l) 溶液に DMF (0. 05 m l) を加え、6 時間加熱環流した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物をメタノール (2 0 0 m l) に溶解し、5 % パラジウム活性炭 (5 0 0 m g) を加えて、水素気流下で 1 昼夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物をシリカゲルカラム (クロロホルム) で精製した。得られた生成物を精製
 10 水 (3 0 m l) に懸濁し、水酸化ナトリウム (5 0 0 m g) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過したのち、ろ液を酢酸で中和した。析出した固体をろ取したのち、アセトン (3 0 m l) に溶解し、濃塩酸 (1 m l) を加えて析出した黄色固体をろ取して、化合物 7 6 を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

15 $\delta = 2.61(3H, s)、7.40(1H, d, J=5.0Hz)、8.02(1H, dd, J=1.3, 8.6Hz)、$
 $8.19-8.25(2H, m)、8.58(1H, dd, J=1.3, 8.6Hz)、8.65(1H, s)、$
 $8.82(1H, d, J=5.3Hz)、9.04(1H, s)$

F A B M S (m/z) : 265 (M+1) +

実施例 7 7

20 エチル 2- [6- (2-t-ブトキシカルボニルアミノエトキシ)-2-ナフチル] -4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボキシラート (化合物 7 7) の製造

エチル 4-ヒドロキシ-2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート (3. 1 g) を DMF (1 0 0 m l) に溶解し、無水炭
 25 酸カリウム (2. 1 g) およびヨウ化カリウム (1 6 6 m g) を加え、室温で 1 時間攪拌したのち、N- (t-ブトキシカルボニル)-2-クロロエチルアミン (3. 6 g) を加えて 1 0 0 °C で 1 5 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に精製水 (3 0 0 m l) を加えて析出した固体をろ取したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製して、化合物 7 7 を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆/TMS) :

δ = 1.34 (3H, t, J=7.3Hz)、1.38 (9H, s)、3.46 (2H, dd, J=5.6, 11.6Hz)、
 4.31 (2H, dd, J=7.3, 14.2Hz)、4.64 (2H, t, J=5.6Hz)、6.99 (1H, br)、
 7.14-7.20 (2H, m)、7.80 (1H, d, J=8.9Hz)、8.01 (1H, d, J=8.9Hz)、
 8.32 (1H, s)、8.39 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.96 (1H, s)、9.02 (1H, s)
 5 FABMS. (m/z) : 454 (M+1) +

実施例 7 8

エチル 3-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルカルボニル]アミノプロピオナート・塩酸塩(化合物78)の製造
 10 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトエ酸・
 塩酸塩(710mg)をピリジン-精製水(9:1)の混合溶媒(60ml)に
 溶解し、 β -アラニンエチルエステル・塩酸塩(390mg)およびDCC(1.
 1g)を加えて、室温で1晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物にアセトン(40ml)およびエーテル(80ml)を加えて析
 15 出した固体をろ取し、シリカゲルカラム(クロロホルム-メタノール)で精製した。得られた生成物をアセトン(80ml)に溶解したのち、濃塩酸(1ml)を加えて析出した白色固体をろ取して、化合物78を得た。

1H-NMR (DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ = 1. 14 (3H, t, J=7. 3Hz)、2. 41 (3H, s)、2. 60 (2H, t, J=6. 9Hz)、
 20 3. 53 (2H, t, J=6. 9Hz)、4. 04 (2H, dd, J=7. 3, 14. 2Hz)、6. 52 (1H, s)、
 7. 99 (1H, dd, J=1. 7, 8. 6Hz)、8. 11-8. 20 (3H, m)、8. 47 (1H, s)、8. 72 (1H, s)
 FABMS (m/z) : 380 (M+1) +

実施例 7 9

25 $3 - [6 - (4 - \text{ヒドロキシ} - 6 - \text{メチル} - 2 - \text{ピリミジニル}) - 2 - \text{ナフチルカルボニル}] \text{アミノプロピオン酸}$ (化合物 79) の製造
 エチル $3 - [6 - (4 - \text{ヒドロキシ} - 6 - \text{メチル} - 2 - \text{ピリミジニル}) - 2 - \text{ナフチルカルボニルアミノ}] \text{プロピオナート} \cdot \text{塩酸塩}$ (408 mg) を精製水 (15 ml) に懸濁し、室温下で 2 標定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml) を加えて、30 分間攪拌した。反応液を酢酸で中和したのち、析出した白色固体

をろ取して、化合物 7 9を得た。

1H-NMR (DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ = 2.35 (3H, s)、2.61 (2H, t, J=6.9Hz)、3.56 (3H, t, J=6.9Hz)、6.30 (1H, s)、
8.00 (1H, d, J=8.6Hz)、8.13-8.26 (3H, m)、8.48 (1H, s)、8.74 (1H, s)

5 FABMS (m/z) : 352 (M+1) +

実施例 8 0

N-2-(N', N'-ジメチルアミノ)エチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトエ酸アミド・二塩酸塩 (化合物 8 0) の製造

10 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトエ酸・塩酸塩 (260mg) をピリジン-精製水 (9:1) の混合溶媒 (13ml) に溶解し、N, N-ジメチルエチレンジアミン・二塩酸塩 (150mg) および DCC (400mg) を加えて、室温で1晩攪拌した。反応液をろ過したのち、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物にアセトン (25ml) およびエーテル (50ml) を加えて析出した固体をろ取し、シリカゲルカラムカラム (2-ブタノン-水-ぎ酸) で精製した。得られた生成物をアセトン (100ml) に溶解したのち、濃塩酸 (1ml) を加え、析出した淡黄色固体をろ取して、化合物 8 0を得た。

1H-NMR (DMSO-d6, D2O/TMS) :

20 δ = 2.39 (3H, s)、2.84 (6H, s)、3.32 (2H, t, J=5.6Hz)、3.69 (3H, t, J=5.6Hz)、
6.46 (1H, s)、8.15-8.27 (4H, m)、8.61 (1H, d, J=5.6Hz)、
8.74 (1H, d, J=5.6Hz)

FABMS (m/z) : 351 (M+1) +

実施例 8 1

25 エチル 2-[6-(2-アミノエトキシ)-2-ナフチル]-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボキシラート・二塩酸塩 (化合物 8 1) の製造
エチル 2-[6-(2-ブロトキシカルボニルアミノエトキシ)-2-ナフチル]-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボキシラート (280mg) に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (5ml) を加え、室温で3時間攪拌した。析出し

た黄色固体をろ取して、化合物8 1を得た。

1H-NMR(DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ = 1. 29 (3H, t, J=6. 9Hz)、3. 32 (2H, m)、4. 27 (2H, dd, J=6. 9, 14. 2Hz)、

4. 83 (2H, m)、7. 12-7. 18 (2H, m)、7. 76 (1H, d, J=8. 9Hz)、

5 7. 95 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 33 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 87 (1H, s)、8. 98 (1H, s)

FABMS (m/z) : 354 (M+1) +

実施例8 2

2 - [6 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノエトキシ) - 2 - ナフチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 - ピリミジンカルボン酸 (化合物8 2) の製造

10 エチル 2 - [6 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノエトキシ) - 2 - ナフチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 - ピリミジンカルボキシラート (907mg) のエタノール (20ml) 溶液に 2 規定水酸化カリウム水溶液 (4ml) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸で中和し、活性炭 (100mg) を加えて均一に攪拌したのち、不溶物をろ去し、ろ液に精製水 (250ml) を加えて 15 時間攪拌した。析出した固体をろ取し、精製水で洗浄して、化合物8 2を得た。

1H-NMR(DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ = 1. 30 (9H, s)、3. 41 (2H, t, J=5. 6Hz)、4. 61 (2H, t, J=5. 6Hz)、

7. 13 (1H, d, J=8. 9Hz)、7. 17 (1H, s)、7. 76 (1H, d, J=8. 9Hz)、

7. 96 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 35 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 90 (1H, s)、

20 8. 96 (1H, d, J=2. 6Hz)

FABMS (m/z) : 426 (M+1) +

実施例8 3

2 - [6 - (2 - アミノエトキシ) - 2 - ナフチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 - ピリミジンカルボン酸・二塩酸塩 (化合物8 3) の製造

25 2 - [6 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノエトキシ) - 2 - ナフチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 - ピリミジンカルボン酸 (383mg) に 4 規定塩酸 - ジオキサン溶液 (7ml) を加え、室温で 4 時間攪拌した。析出した固体をろ取したのち、アセトンで洗浄して、化合物8 3を得た。

1H-NMR(DMSO-d6, D2O/TMS) :

δ = 3. 33 (2H, t, J=5. 0Hz)、4. 86 (2H, t, J=5. 0Hz)、7. 13-7. 19 (2H, m)、
7. 77 (1H, d, J=8. 9Hz)、7. 96 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 31 (1H, d, J=8. 9Hz)、
8. 65 (1H, d, J=2. 0Hz)、8. 90 (1H, s)、9. 01 (1H, d, J=1. 3Hz)

FABMS (m/z) : 326 (M+1) +

5 実施例 8 4

エチル 4-メトキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート (化合物 8 4) の製造

エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート (3. 1 g) をDMF (100ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (4. 2 g) を加え室温で 1 時間攪拌したのち、ヨウ化メチル (3. 1 g) を加えて 20 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物をクロロホルム-精製水で分配した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (トルエン-クロロホルム) で精製して、化合物 8 4 を白色固体として得た。

15 1 H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 1. 33 (3H, t, J=6. 9Hz)、3. 92 (3H, s)、4. 19 (3H, s)、4. 31-4. 34 (2H, m)、
7. 24 (1H, d, J=8. 6Hz)、7. 41 (1H, s)、7. 94 (1H, d, J=8. 6Hz)、
8. 04 (1H, d, J=8. 6Hz)、8. 47 (1H, d, J=8. 6Hz)、8. 97 (1H, s)、9. 02 (1H, s)

FABMS (m/z) : 339 (M+1) +

20 実施例 8 5

4-メトキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボン酸 (化合物 8 5) の製造

エチル 4-メトキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート (248mg) のエタノール (8ml) 溶液に 2 規定水酸化カリウム水溶液 (2ml) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を希塩酸水溶液で中和したのち、精製水 (50ml) を加えて 30 分間攪拌した。析出した固体をろ取し、精製水およびエタノールで洗浄して、化合物 8 5 を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 3. 93 (3H, s)、4. 18 (3H, s)、7. 24 (1H, dd, J=2. 6, 8. 9Hz)、

7.40(1H, d, J=2.3Hz)、7.94(1H, d, J=8.9Hz)、8.04(1H, d, J=8.9Hz)、
8.47(1H, dd, J=1.3, 8.6Hz)、8.97(1H, s)、9.03(1H, s)、13.24(1H, br)

FABMS (m/z) : 311 (M+1) +

実施例 8 6

5 エチル 4-アミノ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート(化合物86)の製造

2-アミジノ-6-ナフトール・メタンスルホン酸塩(14.1g)のエタノール(200ml)溶液にエトキシメチレンシアノ酢酸エチル(9.7g)およびナトリウムメトキシド(5.9g)を加えて室温で20時間攪拌した。析出

10 した固体をろ取し、エタノールで洗浄したのち、精製水(200ml)および濃塩酸(1ml)を加えて室温で30分間攪拌した。析出した固体をろ取し、精製水およびメタノールで洗浄して、化合物86を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆/TMS) :

δ=1.34(3H, t, J=7.3Hz)、4.33(2H, dd, J=7.3, 14.2Hz)、7.12-7.18(2H, m)、
15 7.58(1H, br)、7.77(1H, d, J=8.9Hz)、7.92(1H, d, J=8.9Hz)、8.02(1H, br)、
8.35(1H, dd, J=2.0, 8.9Hz)、8.84(1H, s)、8.88(1H, s)、10.02(1H, s)

FABMS (m/z) : 310 (M+1) +

実施例 8 7

4-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボニトリル(化合物87)の製造

2-アミジノ-6-ナフトール・メタンスルホン酸塩(14.1g)のエタノール(200ml)溶液にエトキシメチレンシアノ酢酸エチル(9.7g)およびナトリウムメトキシド(5.9g)を加えて室温で20時間攪拌した。析出した固体(化合物86)をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物に水

25 (300ml)および濃塩酸(6ml)を加えて30分間攪拌した。析出した固体をろ取し、エタノールで洗浄したのち、DMF(100ml)に溶解し、活性炭(10g)を加えて均一に攪拌した。反応液をろ過したのち、ろ液にエーテル(1500ml)を加え、室温で3日間攪拌した。析出した固体をろ取したのち、メタノール(100ml)に溶解し、濃塩酸(0.5ml)を加えて室温で20

時間攪拌した。析出した固体をろ取したのち、メタノールで洗浄して、化合物 8 7を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

5 $\delta = 7.18 - 7.21$ (2H, m)、7.82 (1H, d, J=8.9Hz)、7.92 (1H, d, J=8.9 Hz)、
8.12 (1H, dd, J=2.0, 8.9Hz)、8.74 (2H, s)、10.29 (1H, s)、13.58 (1H, br)
FABMS (m/z) : 264 (M+1) +

実施例 8 8

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボキシアミジン・塩酸塩（化合物 8 8）の製造

10 2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボニトリル (790mg) をメタノール (100ml) に溶解し、氷冷下で塩化水素ガスを飽和するまで通じたのち、密栓をして室温で 2 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物をメタノール (50ml) に溶解し、氷冷下でアンモニアガスを飽和するまで通じた後、密栓をして 3 日間攪拌した。反応液 15 を減圧下で濃縮したのち、残留物に 10% 塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ取したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム-メタノール-酢酸）で精製した。得られた生成物に 10% 塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ取したのち、アセトンで洗浄して、化合物 8 8 を黄色固体として得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

20 $\delta = 7.21 - 7.24$ (2H, m)、7.85 (1H, d, J=8.9Hz)、7.95 (1H, d, J=8.9Hz)、
8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.9Hz)、8.82 (1H, s)、9.04 (3H, s)、9.51 (2H, br)、
10.41 (1H, br)

FABMS (m/z) : 281 (M+1) +

実施例 8 9

25 4-アミノ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボン酸（化合物 8 9）の製造

エチル 4-アミノ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート (329mg) のメタノール (10ml) 溶液に 2 規定水酸化カリウム水溶液 (5ml) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を減圧下

で濃縮したのち、残留物を希塩酸水溶液で中和し、析出した固体をろ取したのち、精製水で洗浄して、化合物 8 9を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 7.20-7.23 (2H, m)、7.80 (1H, d, J=8.9Hz)、7.89 (1H, d, J=8.9Hz)、

5 8.30 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.77 (1H, s)、8.89 (1H, s)

FABMS (m/z) : 282 (M+1) +

実施例 9 0

6-(4-アミノ-5-カルボキシ-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸 (化合物 9 0) の製造

10 エチル 2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-アミノ-5-ピリミジンカルボキシラート (1.6 g) をDMF (100ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (1.5 g) およびヨウ化カリウム (83mg) を加え、室温で30分間攪拌した後、臭化酢酸メチル (841mg) を加えて20時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に精製水 (500ml) を加えて1時間攪拌し、析出した固体をろ取したのち、シリカゲルカラム (ヘキサン-クロロホルム) で精製して、メチル 6-(4-アミノ-5-エトキシカルボニル-2-ピリミジニル-2-ナフチルオキシアセタートを白色固体として得た。得られたメチル 6-(4-アミノ-5-エトキシカルボニル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (381mg) のメタノール (10ml) 溶液に2規定水酸化カリウム水溶液 (4ml) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物を希塩酸で中和し、析出した固体をろ取したのち、精製水で洗浄して、化合物 9 0を得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 3.44 (2H, br)、4.87 (2H, s)、7.82 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz)、

25 7.35 (1H, d, J=2.3Hz)、7.86-8.04 (4H, m)、8.43 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.89 (1H, s)、8.91 (1H, s)

FABMS (m/z) : 340 (M+1) +

実施例 9 1

エチル 5-エトキシカルボニル-2-(6-エトキシカルボニルメトキシ-

2-ナフチル) -4-ピリミジニルオキシアセタート (化合物 9 1) の製造
 エチル 2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボキシラート (3. 1 g) をDMF (100ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (4. 2 g) およびヨウ化カリウム (166mg) を加え、室温で 1
 5 時間攪拌したのち、臭化酢酸エチル (3. 7 g) を加えて 20 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物をクロロホルム-精製水で分配した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物にヘキサン (200ml) を加え、析出した固体をろ取したのち、メタノールで洗浄して、化合物 9 1 を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆/TMS) :

δ = 1. 18-1. 27 (6H, m)、1. 35 (3H, t, J=6. 9Hz)、4. 17-4. 26 (4H, m)、
 4. 35 (2H, dd, J=6. 9, 14. 2Hz)、4. 96 (2H, s)、5. 21 (2H, s)、
 7. 31 (1H, dd, J=2. 3, 8. 9Hz)、7. 39 (1H, d, J=2. 3Hz)、
 7. 92 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 01 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 34 (1H, dd, J=1. 3, 8. 9Hz)、
 8. 88 (1H, s)、9. 10 (1H, s)

FABMS (m/z) : 483 (M+1) +

実施例 9 2

5-カルボキシ-2- (6-カルボキシメトキシ-2-ナフチル) -4-ピリミジニルオキシ酢酸 (化合物 9 2) の製造
 20 エチル 5-エトキシカルボニル-2- (6-エトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチル) -4-ピリミジニルオキシアセタート (2. 4 g) のメタノール (140ml) 溶液に 2 規定水酸化カリウム水溶液 (25ml) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に活性炭 (2 g) を加えて均一に攪拌したのち、ろ過した。ろ液を濃塩酸で中和し、室温で 1 時間攪拌したのち、析出した固体をろ取 25 し、精製水で洗浄して、化合物 9 2 を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆/TMS) :

δ = 4. 79 (2H, s)、5. 07 (2H, s)、7. 27 (1H, dd, J=2. 6, 8. 9Hz)、
 7. 34 (1H, d, J=2. 6Hz)、7. 88 (1H, d, J=8. 9Hz)、7. 99 (1H, d, J=8. 9Hz)、
 8. 39 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、8. 89 (1H, s)、8. 99 (1H, s)

FABMS (m/z) : 397 (M-1) -

実施例 9 3

エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート (化合物 9 3) の製造

5 エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート (3.1 g) を DMF (100 ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (1.7 g) を加え室温で 1 時間攪拌したのち、ヨウ化メチル (1.4 g) を加えて 20 時間攪拌した。反応液をろ過したのち、ろ液に精製水 (400 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した固体をろ取したのち、シリカ 10 ゲルカラム (ヘキサン-クロロホルム) で精製して、化合物 9 3 を白色固体として得た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 1.33 (3H, t, J=6.9 Hz)、4.17 (3H, s)、4.31 (2H, dd, J=6.9, 14.2 Hz)、
7.15-7.20 (2H, m)、7.81 (1H, d, J=8.9 Hz)、7.98 (1H, d, J=8.9 Hz)、

15 8.39 (1H, dd, J=1.7, 8.9 Hz)、8.92 (1H, s)、9.00 (1H, s)、10.13 (1H, s)

FABMS (m/z) : 325 (M+1) +

実施例 9 4

4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボン酸 (化合物 9 4) の製造

20 エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート (649 mg) のメタノール (20 ml) 溶液に 2 規定水酸化カリウム水溶液 (8 ml) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物を希塩酸で中和し、析出した固体をろ取したのち、精製水で洗浄して、化合物 9 4 を黄色固体として得た。

25 1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 4.18 (3H, s)、7.16-7.21 (2H, m)、7.82 (1H, d, J=8.9 Hz)、
7.99 (1H, d, J=8.9 Hz)、8.42 (1H, dd, J=1.7, 8.9 Hz)、8.94 (1H, s)、
9.03 (1H, s)

FABMS (M/z) : 297 (M+1) +

実施例 9 5

2-(6-ヒドロキシ-1-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール
(化合物 9 5) の合成

1-カルボキシ-6-ナフチル アセタート (5. 1 g) を酢酸エチル (10
5 0 ml) に懸濁し、5 塩化りん (2.3 g) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応
液を減圧下で濃縮し、残留物にエーテル (400 ml) を加え、氷冷下で 5 分間
アンモニアガスを通じたのち、密栓して室温で 30 分間攪拌した。析出した固体
をろ取し、精製水およびエーテルで洗浄して、1-カルバモイル-6-ナフチル
10 アセタートを白色固体として得た。得られた 1-カルバモイル-6-ナフチル
アセタート (3 g) を塩化メチレン (15 ml) に溶解し、窒素気流下でトリ
エチルオキソニウムテトラフルオロボレート (2. 9 g) を加え、室温で一晩攪
拌した。析出した固体をろ去し、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を無水メタノ
15 ール (30 ml) に溶解し、氷冷下で 20 分間アンモニアガスを通じたのち、密
栓をして室温で攪拌した。2 時間後、反応液を再度、冷却し、20 分間アンモニ
アガスを通じたのち、密栓をして 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残
留物をエーテルで洗浄したのち、少量のメタノールに溶解した。エーテル (50
0 ml) を加えたのち、濃塩酸を加え、析出した固体をろ取して、1-アミジノ
-6-ナフトール・塩酸塩を褐色固体として得た。金属ナトリウム (140
20 mg) のメタノール (70 ml) 溶液を調製し、1-アミジノ-6-ナフトール
- 塩酸塩 (500 mg) およびアセト酢酸エチル (0. 35 ml) を加え、室温
で一晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物を 1 規
定塩酸水溶液および精製水で洗浄し、ろ取して、化合物 9 5 を褐色固体として得
た。

1H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

25 $\delta = 2.12 (3H, s)、5.78 (1H, s)、7.07-7.11 (2H, m)、7.34 (1H, t, J=7.6Hz)、$
7.48 (1H, d, J=6.3Hz)、7.59 (1H, d, J=7.6Hz)、8.40 (1H, d, J=9.2Hz)
FABMS (m/z) : 253 (M+1) +

実施例 9 6

6-[2-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)エチル] - 2

-ナフチルオキシ酢酸（化合物96）の製造

6-ブロモ-2-ナフトール（22.3g）および無水炭酸カリウム（17.9g）のDMF（200ml）溶液に臭化酢酸メチル（11.4ml）を加えて1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物に精製水（1000ml）を加え、析出した白色固体をろ取して、メチル 6-ブロモ-2-ナフチルオキシアセタートを得た。得られた、メチル 6-ブロモ-2-ナフチルオキシアセタート（5.0g）をDMF（17ml）に溶解し、アクリロニトリル（1.3ml）、酢酸パラジウム（4mg）、トリ-օ-トリルホスフィン（10mg）、および酢酸ナトリウム（1.7g）を加えて130°Cで12時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-希塩酸水溶液で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム-メタノール）で精製して、白色固体を得た。得られた、メチル 6-（2-シアノエテニル）-2-ナフチルオキシアセタート（900mg）を酢酸エチル（10ml）に溶解し、10%パラジウム活性炭（90mg）を加えて、水素気流下で3日間攪拌した。反応液をろ過したのち、ろ液を減圧下で濃縮してシリカゲルカラム（ヘキサン-酢酸エチル）で精製して、白色固体を得た。得られた、メチル 6-（2-シアノエチル）-2-ナフチルオキシアセタート（650mg）をメタノール（10ml）に溶解し、室温下で塩酸ガスを飽和するまで通じたのち、密栓をして2日間攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出固体をろ取した。得られた固体をメタノール（10ml）に溶解し、室温下でアンモニアガスを飽和するまで通じたのち、密栓をして4日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物にエーテルを加えて析出した固体をろ取して、白色固体を得た。ナトリウムメトキシド（87mg）のメタノール（10ml）溶液に、ここで得られたメチル 6-（2-アミジノエチル）-2-ナフチルオキシアセタート・塩酸塩（310mg）にアセト酢酸エチル（0.16ml）を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-1規定塩酸水溶液で分配し、酢酸エチル層を精製水および飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物96を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆/TMS) :

δ = 2.17 (3H, s)、2.86 (2H, dd, J=6.3, 9.6Hz)、3.09 (2H, dd, J=6.3, 9.6Hz)、
4.54 (2H, s)、6.03 (1H, s)、7.22-7.28 (2H, m)、7.37 (1H, m)、7.67-
7.81 (3H, m)、12.32 (1H, br)

FABMS (m/z) : 339 (m+1) +

5 実施例 9 7

メチル 5-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (化合物 9 7) の製造

2-(6-ヒドロキシ-1-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (1.5 g) および無水炭酸カリウム (1.3 g) をDMF (10ml) に懸濁し、室温下で臭化酢酸メチル (0.48ml) を加え、40°Cで2時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製して、化合物 9 7を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.55 (3H, s)、3.71 (3H, s)、5.07 (2H, s)、7.06 (1H, s)、

15 7.11 (1H, dd, J=2.3, 9.2Hz)、7.22 (1H, d, J=2.3Hz)、7.51 (1H, t, J=7.6Hz)、
7.75 (1H, d, J=7.6Hz)、7.86 (1H, d, J=8.3Hz)、8.33 (1H, d, J=9.2Hz)

FABMS (m/z) : 325 (m+1) +

実施例 9 8

5-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸 (化合物 9 8) の製造

メチル 5-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (9.4mg) をメタノール (2ml) に溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、希塩酸を加えて中和し、析出した固体をろ取して、化合物 9 8を得た。

¹H-NMR (DMSO-d6/TMS) :

δ = 2.49 (3H, s)、4.93 (2H, s)、6.90 (1H, s)、7.11 (1H, dd, J=2.3, 9.2Hz)、

7.18 (1H, s)、7.46 (1H, t, J=7.6Hz)、7.75 (1H, d, J=7.0Hz)、

7.80 (1H, d, J=7.6Hz)、8.51 (1H, d, J=9.2Hz)、9.77 (1H, s)

FABMS (m/z) : 311 (M+1) +

実施例 9 9

1-メチル-3-メトキシカルボニルメチル-5-(6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチルメチレン)ヒダントイン(化合物99)の製造

5 6-ヒドロキシ-2-ナフトアルデヒド(1.2g)および1-メチルヒダントイン(800mg)をエタノール(40ml)に溶解し、ピペリジン(1.5ml)を加えて一晩加熱還流した。反応液を冷却したのち、析出した固体をろ取して、黄橙色固体を得た。得られた固体および無水炭酸カリウム(540mg)をDMF(20ml)に懸濁し、臭化酢酸メチル(480mg)を加えて室温で10 1晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物をクロロホルム-精製水で分配した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮後、シリカゲルカラム(クロロホルム)で精製して、化合物99を得た。

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) :

15 δ = 3.30(3H, s)、3.78(3H, s)、3.84(3H, s)、4.39(2H, s)、4.77(2H, s)、6.42(1H, s)、7.06(1H, d, J=2.6Hz)、7.23(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz)、7.70(1H, d, J=8.6Hz)、7.80(1H, d, J=9.2Hz)、8.05(1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.33(1H, s)

FABMS (m/z) : 413 (M+1) +

20 実施例 100

1-メチル-3-メトキシカルボニルメチル-5-(6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチルメチレン)ヒダントイン-2-イミド(化合物100)の製造

6-ヒドロキシ-2-ナフトアルデヒド(2g)およびクレアチニン(1.3g)をメタノール(60ml)に溶解し、ピペリジン(2.3ml)を加えて一晩加熱還流した。反応液を冷却したのち、析出した固体をろ取し、エタノールで洗浄した。得られた固体および無水炭酸カリウム(1g)をDMF(35ml)に懸濁し、臭化酢酸メチル(900mg)を加えて室温で1晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム(クロロホルム)で

精製して、化合物 100 を得た。

1H-NMR (CDCl₃/TMS) :

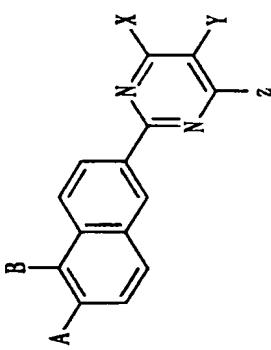
δ = 3.25 (3H, s)、3.78 (3H, s)、3.83 (3H, s)、4.47 (2H, s)、4.76 (2H, s)、
6.23 (1H, s)、7.05 (1H, d, J=2.3Hz)、7.21 (1H, dd, J=2.6, 9.2Hz)、
7.68 (1H, d, J=8.9Hz)、7.78 (1H, d, J=8.9Hz)、7.98 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、
8.24 (1H, s)

5

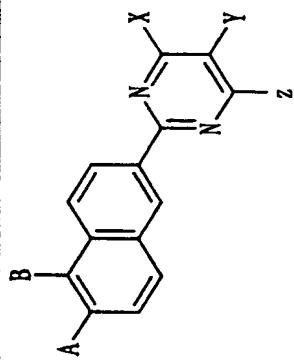
FABMS (m/z) : 412 (M+1) +

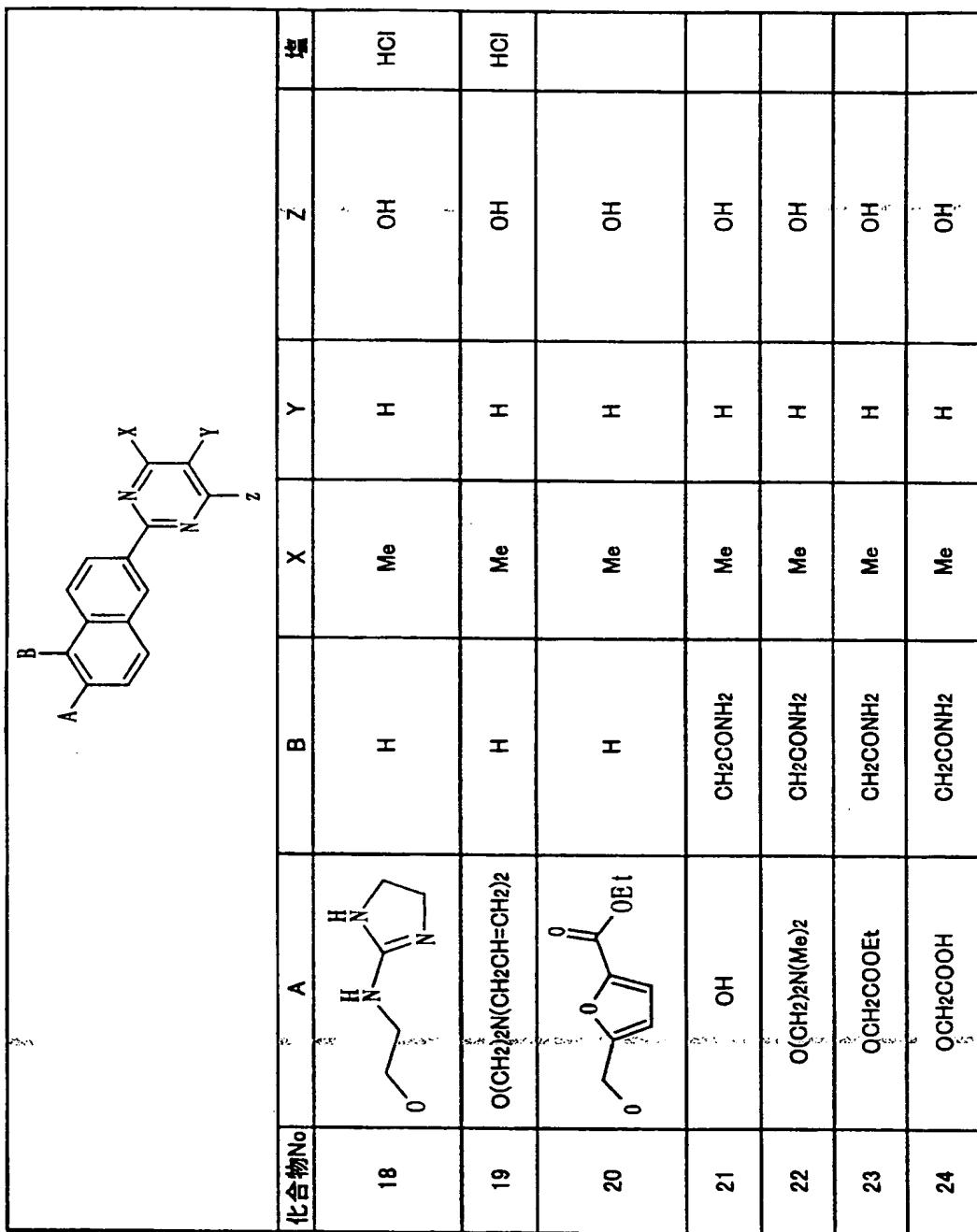
以上の実施例で得られた化合物を表 1 に示す。

化合物No	A	B	X	Y	Z	量	
						OH	OH
1	OH	H	Me	H	H	OH	OH
2	OH	H	H	COOEt	OH	OH	OH
3	OH	H	NH ₂	H	H	OH	OH
4	O(CH ₂) ₂ NH ₂	H	Me	H	H	OH	OH
5	O(CH ₂) ₂ N(Me) ₂	H	Me	H	H	OH	OH
6	O(CH ₂) ₂ N(Me) ₂	H	Me	H	H	O(CH ₂) ₂ N(Me) ₂	2·HCl
7	O(CH ₂) ₃ NH ₂	H	Me	H	H	OH	OH
8	O(CH ₂) ₃ NHMe	H	Me	H	H	OH	OH
9	O(CH ₂) ₆ NH ₂	H	Me	H	H	OH	OH

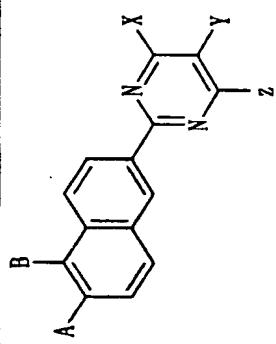


化合物No	A	B	X	Y	Z	H ₂ O
10	O(CH ₂) ₂ N(Et) ₂	H	Me	H	OH	HCl
11	O(CH ₂) ₂ N(Bz) ₂	H	Me	H	OH	HCl
12	OCH ₂ COOMe	H	Me	H	OH	
13	OCH ₂ COOMe	H	Me	H	OCH ₂ COOMe	
14	OCH ₂ COOH	H	Me	H	OH	
15	OCH ₂ COONa	H	Me	H	OH	
16	OCH ₂ COOK	H	Me	H	OH	
17	OCH ₂ COOH	H	Me	H	OSO ₃ H	

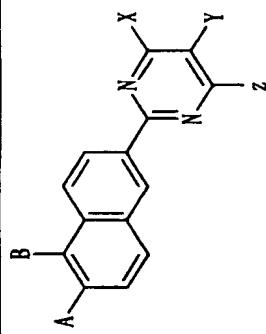




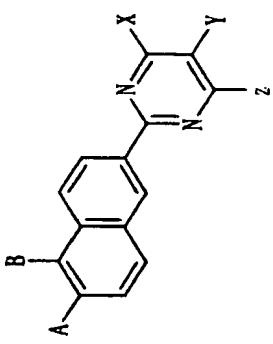
化合物No	A	B	X	Y		Z	地
				Me	H		
25	OCH ₂ CH=CH ₂	H					
26	OCH ₂ Ph	H					
27	OCH ₂ CON(Me) ₂	H					
28	OCH ₂ CON(Me) ₂	H					
29	O(CH ₂) ₂ NHBoc	CH ₂ CONH ₂	Me	H			
30	O(CH ₂) ₂ NH ₂	CH ₂ CONH ₂	Me	H			
31	O(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ COOEt	H					
32	O(CH ₂) ₂ NHCH ₂ COOH	H					
33	OCH ₂ COOH	H					



化合物No	A	B	X	Y	Z	■
34	O(CH ₂) ₃ COOEt	H	Me	H	OH	
35	O(CH ₂) ₃ COOEt	H	Me	H	O(CH ₂) ₃ COOEt	
36	O(CH ₂) ₃ COOH	H	Me	H	OH	
37	O(CH ₂) ₃ COOH	H	Me	H	O(CH ₂) ₃ COOH	
38	OH	H	OH	H	OH	
39	OCH ₂ COOMe	H	OH	H	OH	
40	OCH ₂ COOMe	H	OCH ₂ COOMe	H	OH	
41	OH	H	Me	H	Cl	
42	OH	H	Me	H	H	



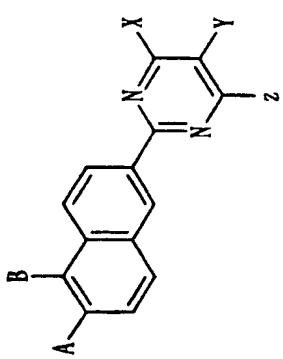
化合物No	A	B	X	Y	Z	■
43	OCH ₂ COOMe	H	Me	H	H	
44	OCH ₂ COOH	H	Me	H	H	
45	O(CH ₂) ₂ NH ₂	H	Me	H	H	HCl
46	OCOOMe	H	Me	H	OH	
47	O(CH ₂) ₅ COOEt	H	Me	H	OH	
48	CH=CHCOOMe	H	Me	H	OH	
49	OCH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NH ₂	H	Me	H	OH	HCl
50	OCH ₂ COOH	H	Me	H	O(CH ₂) ₃ NH ₂	HCl
51	OCH ₂ COOH	H	Me	H	OCH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NH ₂	HCl



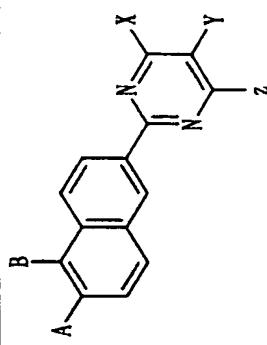
化合物No	A	B	X	Y	Z	■
52	OCH ₂ COOH	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NH ₂	Me	H	OH	HCl
53	OCH ₂ COOH	H	Me	(CH ₂) ₆ NH ₂	OH	HCl
54	OCH ₂ COOH	I	Me	H	OH	
55	OCH ₂ COOCH ₂ Ph	H	Me	H	OH	
56	OCH ₂ COO(CH ₂) ₈ Me	H	Me	H	OH	
57	OCH ₂ COOCH ₂ OMe	H	Me	H	OH	
58	OCH ₂ CO(OCH ₂ CH ₂) ₃ OMe	H	Me	H	OH	
59		H	Me	H	OH	

化合物No	A	B	X	Y	Z	■
60	OCH ₂ COO(CH ₂) ₂ N(Me) ₂	H	Me	H	OH	
61		H	Me	H	OH	
62		H	Me	H	OH	
63		H	Me	H	OH	
64	OCH ₂ COOCOCH ₂ OCOtBu	H	Me	H	OH	
65	OCH ₂ COOCH ₂ CON(Me) ₂	H	Me	H	OH	

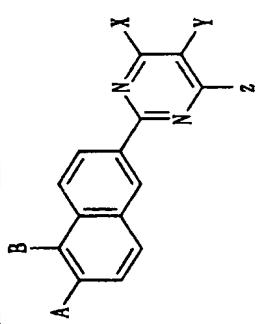
化合物No	A	B	X	Y	Z	■
66	OCH ₂ COO(CH ₂) ₂ OH	H	Me	H	OH	
67		H	Me	H	OH	
68	OCH ₂ COOH	H	H	H	H	
69	OCH ₂ COOH	H	Me	H	Cl	
70	O(CH ₂) ₂ OCOMe	H	Me	H	OH	
71	O(CH ₂) ₂ OH	H	Me	H	O(CH ₂) ₂ OH	
72	O(CH ₂) ₂ OH	H	Me	H	OH	
73	COOH	H	Me	H	OH	HCl



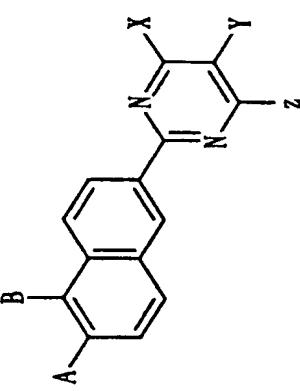
化合物No	A	B	X	Y	Z	鹽
74	CONH(CH ₂) ₂ N(Me) ₂	H	Me	H	Cl	2·HCl
75	OCH ₂ COOtBu	H	H	COOH	OH	
76	COOH	H	Me	H	H	HCl
77	O(CH ₂) ₂ NHCOOtBu	H	H	COOEt	OH	
78	CONH(CH ₂) ₂ COOEt	H	Me	H	OH	HCl
79	CONH(CH ₂) ₂ COOH	H	Me	H	OH	
80	CONH(CH ₂) ₂ N(Me) ₂	H	Me	H	OH	2·HCl
81	O(CH ₂) ₂ NH ₂	H	H	COOEt	OH	2·HCl
82	O(CH ₂) ₂ NHBoc	H	H	COOH	OH	



化合物No	基团A			基团B			基团X			基团Y			基团Z			基团W		
	83	O(CH ₂) ₂ NH ₂	H	H	H	COOH	COOH	H	OH	OH	H	2·HCl						
84	OCH ₃	H	H	COOEt	COOEt	OCH ₃												
85	OCH ₃	H	H	COOH	COOH	OCH ₃												
86	OH	H	H	NH ₂	COOEt	H												
87	OH	H	H	H	CN	OH												
88	OH	H	H	H	—NH ₂ —C(=O)—NH—	OH												
89	OH	H	H	NH ₂	COOH	H												
90	OCH ₂ COOH	H	H	NH ₂	COOH	H												
91	OCH ₂ COOEt	H	H	COOEt	COOEt	OCH ₂ COOEt												



化合物No	A	B	X	Y	Z	■
92	OCH ₂ COOH	H	H	COOH	OCH ₂ COOH	
93	OCH ₃	H	H	COOEt	OH	
94	OCH ₃	H	H	COOH	OH	



化合物No		塩
95		
96		
97		
98		
99		
100		

製剤処方例 1 (錠剤)

本発明化合物	10.0 g
乳糖	9.0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0 g
5 結晶セルロース	7.7 g
ステアリン酸マグネシウム	0.3 g
タルク	1.0 g

以上を常法により、本発明化合物 100 mg を含有する錠剤とする。

製剤処方例 2 (注射剤)

10 本発明化合物	1 mg
5 %ブドウ糖注射液	2 ml

以上を常法により注射剤とする。

製剤処方例 3 (坐剤)

15 本発明化合物	10 mg
カカオ脂	適量

以上を常法により坐剤とする。

本発明化合物は線溶促進作用を有し、優れた血栓溶解作用を発現するため、血栓に関連して起こる疾患に有効である。すなわち、静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳梗塞症、心房細動における心房血栓、播種性血管内凝固 (D I C) 、

20 糖尿病合併症などの種々の血栓症、緩徐に進行する脳血栓症、血管手術および液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療並びに血流障害の改善、経皮的経管冠動脈形成術 (P T C A) 後の再狭窄若しくは再閉塞の予防または治療、慢性動脈閉塞症に伴う諸症状の改善、虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓の治療等、血栓・塞栓症全般の治療薬として、単独で血栓溶解剤、抗血栓剤として、あるいは他の血栓溶解剤等の血栓症治療剤と併用することができる。

本発明化合物が線溶促進作用を有し、優れた血栓溶解作用を発現するため、血栓に関連しておこる疾患に有効であることは、以下の実験例によって証明された。

(1) プラスミン形成促進活性の測定

本発明化合物を、 $1 \times 10^{-2} M$ になるようにジメチルスルホキシド (D M S

O) に溶解し、この調製液を 0. 1 5 M 塩化ナトリウムを含む 2 0 mM リン酸緩衝液 (pH 7. 4) で $1. 2 \times 10^{-3}$ M に希釈し、本発明化合物溶液を調製する。グルタミン酸タイプヒトプラスミノーゲン (終濃度 0. 1 μ M) 、ヒト組換え t - P A (終濃度 5 0 μ M) および本発明化合物溶液 (終濃度 3 0 0 μ M) 5 をそれぞれ 9 6 穴マイクロ・タイタープレートに 5 0 μ l ずつ添加し、3 7 °C で 1 時間インキュベートする。その後、プラスミンの基質である合成基質溶液 (S - 2251, 2 mM) をそれぞれの各ウェルに 5 0 μ l ずつ添加し、添加直後に 4 0 5 nm の吸光度 (A 1) を測定する。その後、3 7 °C で再び 1 5 分間インキュベートし、4 0 5 nm の吸光度 (A 2) を測定する。得られる吸光度 (A 1 および A 2) の差を求め、コントロール (対照) に対する比を求めることによりプラスミン形成促進活性を求めることができる。その結果、本発明化合物が優れたプラスミン形成促進作用を有することが明らかとなった。結果を表 2 に示す。

表 2

化 合 物	プラスミン形成促進作用
なし (対照)	1
2	1. 5 5
5	1. 4 2
6	1. 2 8
8	1. 5 8
1 1	1. 3
1 3	1. 2 1
1 4	1. 4 2
1 5	1. 3 3
1 7	1. 3
1 9	1. 2 5
2 2	1. 4 3
2 3	1. 3 1
2 6	1. 4
3 1	1. 2 4
3 3	1. 2 6
3 4	1. 8 3
3 6	1. 3 4
3 7	1. 5 1
3 9	1. 6 5
4 0	1. 2 6
4 1	1. 3 2

表2 (つづき)

4 2	1. 4 9
4 3	1. 2 5
4 4	1. 4 3
4 5	1. 5 8
4 9	1. 4 8
5 0	1. 2 9
5 1	1. 3
5 2	1. 4 6
5 4	1. 9
5 6	1. 3 4
5 7	1. 3 6
6 0	1. 5 4
6 1	1. 4 6
6 5	1. 8 2
6 6	1. 5 6
6 7	1. 7 4
6 8	1. 4 7
6 9	1. 7 7
7 0	1. 3
7 1	1. 6 3
7 4	1. 8
7 5	1. 5 8
7 6	1. 4
7 8	1. 3
7 9	1. 4 9
8 0	1. 5 1
8 1	1. 3 6
8 2	1. 6 4
8 4	2. 0 4
8 5	1. 3 9
8 7	1. 2 5
9 2	1. 3
9 3	1. 5
9 4	1. 3
9 6	1. 5 8
9 7	1. 3 9
9 8	1. 4 7
9 9	1. 7 2
1 0 0	1. 4

(2) 経口投与によるマウス肺血栓致死モデルに対する致死改善効果

実験には d d Y 系雄性マウス 6 週齢を用いて行った。本発明化合物を 1 m g / k g (1 0 m l) になるように蒸留水に懸濁し、4 時間絶食させたマウスに経口投与した。病態対照群には、蒸留水を経口投与した。投与 6 時間後にトロンビン 5 (1 0 U / m l) を尾静脈より 1 m l 投与して血栓を誘発し、翌日生死を確認し、生存率を求めた。結果を表 3 に示す。

表 3

化 合 物	生存率 (%)
なし (蒸留水)	2 0
1 4	7 0
3 6	5 5
7 4	6 0
8 5	5 7. 9

(3) 静脈内投与によるマウス肺血栓致死モデルに対する致死改善効果

10 実験には d d Y 系雄性マウス 6 週齢を用いて行った。本発明化合物を 0. 1 m g / k g (1 0 m l) になるように 5 % グルコース溶液に溶解し、4 時間絶食させたマウスの左尾静脈より投与した。病態対照群には、5 % グルコース溶液を同様に投与した。投与 1 5 分後にトロンビン (1 0 U / m l) を右尾静脈より 1 m l 投与して血栓を誘発し、翌日生死を確認し、生存率を求めた。結果を表 4 に 15 示す。

表 4

化 合 物	生存率 (%)
なし (5 % グルコース)	2 0
1 4	8 0
3 6	5 7. 9
5 4	6 0
6 8	8 6. 7
6 9	7 3. 3
7 1	7 3. 3
7 4	6 5
9 8	7 3. 3

(4) 経口投与によるラット静脈血栓モデルにおける血栓溶解効果

このモデルは、麻酔下でラットの頸静脈を結紮し、結紮部位に血栓を生じさせる血栓モデルである。本モデルは、頸静脈を狭窄し、狭窄部位に血栓を生じさせ、血栓溶解剤である t - P A や U K の有効性を証明するために使用されているモデルを一部改変して作製した（参考文献：W e s s l e r S t a n f o r d, 5 et al., J. A p p l. P h y s i o l, 14 (6) ; 943-946 (1959)）。実験には、SD系雄性ラットを用いた。麻酔（エーテルにて吸入麻酔）下でラットの頸静脈を露出した後、縫合糸にて血液を滞留させた状態で結紮した。血液滞留部位にトロンビン 500 単位 / ml 30 μ l を注入し、血液滞留部位にトロンビン血栓を生じさせた。トロンビン注入 2 分後に結紮部位を 10 開放し、頸部を縫合した。トロンビン注入の 30 分後に正向反射の回復を確認後、 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシ酢酸（本発明化合物 14） 10 mg / kg を経口投与した。

本発明化合物投与 3 時間後にエーテル麻酔下で、血栓を作製した頸静脈を摘出した。摘出血管内に残存する血栓を生理食塩液にて洗浄した後、B i o - R a d 15 社、D C - p r o t e i n a s s a y 法を用いて、残存血栓蛋白量を測定した。その結果、本発明化合物投与により残存血栓蛋白量が大幅に減少し、本発明化合物の血栓溶解効果が証明された。

（5）経口投与によるハムスター頬袋を用いた動脈血栓モデルにおける有効性
麻酔下でハムスターの頬袋を露出させ、顕微鏡下、電気および A D P 刺激により 20 微小血管内でおこる血栓形成時間およびその血栓の消失までの時間を計測するモデルである。本モデルは、血小板凝集を伴う動脈血栓モデルで、抗血小板剤等の有効性の評価に用いられている。

実験にはゴールデンハムスターを用いた。 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシ酢酸 10 mg / kg を経口投与した。陽性対照としてチクロピジン 100 mg / kg を同様に経口投与した。チクロピジンは市販されている抗血小板剤で、A D P による血小板凝集を抑制することが報告されている（Yoshiharu Takiguchi et al., Thrombosis and Haemostasis., 1992, 68 (4), 460-463 (1992)）。

投与 1. 5 時間後に麻酔下で、頬袋を露出させた。顕微鏡下、微小動脈に電気

刺激を与え、A D P を動脈内に放出させて、微小動脈内におこる血栓形成時間およびその血栓の消失までの時間を計測した。

その結果、本発明化合物投与動物の微小動脈内に形成された血栓は、陽性対照群よりも速やかに消失し、本発明化合物の有効性が証明された。

5 (6) ^{125}I -フィブリンプレートを用いたフィブリン溶解活性亢進作用

6 - (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) - 2-ナフチルオキシ酢酸をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した後、0. 15M 塩化ナトリウムを含む 20 mM リン酸緩衝液 (pH 7. 4) で $1 \mu\text{M}$ に希釈した。T.

I n o u e ら (Thrombosis and Haemostasis, 79(3), 591-596, 1998) の方法に 10 準じて、フィブリンクロットを作製した。すなわち、125ヨード化フィブリノゲン ($1 \text{mg}/\text{ml}$) を 96 穴マイクロタイタープレートの各ウェルに $100 \mu\text{l}$ ずつ添加し、乾燥させた後、トロンビン ($0.5 \text{単位}/\text{ml}$) を各ウェルに $100 \mu\text{l}$ ずつ添加し、37°Cで 3 時間インキュベートし、フィブリンクロットを作製した。

15 このフィブリンクロットを 20 mM リン酸緩衝液で洗浄後、グルタミン酸タイプヒトプラスミノーゲン (終濃度 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$)、天然型 t - P A (終濃度 1 単位/ ml) をそれぞれのウェルに $50 \mu\text{l}$ ずつ添加した。ここに、あらかじめ 調製しておいた $1 \mu\text{M}$ 6 - (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) - 2-ナフチルオキシ酢酸溶液を $100 \mu\text{l}$ 添加し、37°Cで 1 時間インキ

20 ュベートした後、ウェル中の溶液及び溶液回収後のウェルのそれぞれの放射能活性をガンマーガウンターで測定した。フィブリン溶解活性として、溶液とウェルの放射能活性の和に対する溶液の放射能活性の比率を求めた。コントロール (天然型 t - P A 及びグルタミン酸タイプ-プラスミノーゲン) に対する、本発明化合物添加系のフィブリン溶解活性の比を求めることにより、本発明化合物のフィ 25 ブリン溶解活性亢進作用を求めることができる。その結果、本発明化合物はコントロール 1 に対し 1. 4 と、優れたフィブリン溶解活性亢進作用を示した。

(7) 6 - (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) - 2-ナフチルオキシ酢酸を 125、250 および $500 \text{mg}/\text{kg}$ の用量で SD 系ラットに 1 4 日間反復経口投与したところ、本発明化合物投与に起因した異常は認められな

かつた。

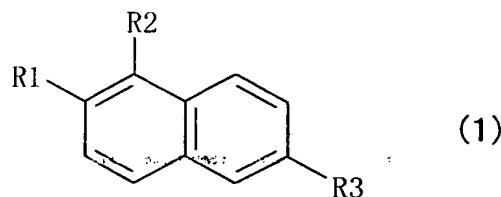
産業上の利用の可能性

本発明により、線溶促進作用を有し、かつ経口投与可能な抗血栓剤、血栓溶解剤が提供される。

請求の範囲

1. 式(1)

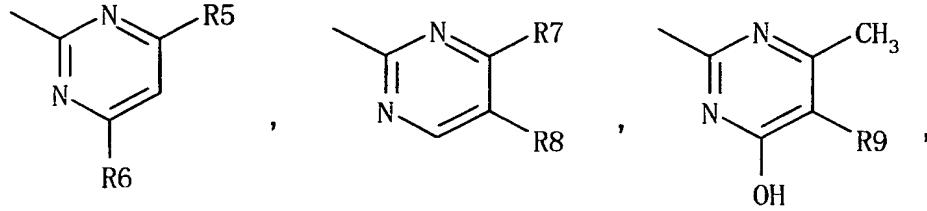
5



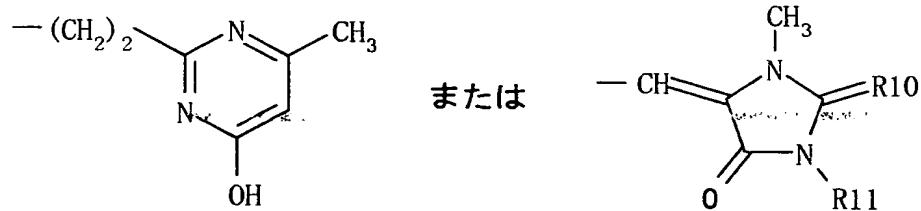
(式中、R₁とR₂は異なって、R₁は水素原子、水酸基、置換基を有していても良い低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、置換基を有する低級アルキル基、置換基を有する低級アルケニル基、-COOHまたは-CO NH-R₁₂ (R₁₂は置換基を有する低級アルキル基)を表わし、R₂は水素原子、ハロゲン原子または-CH₂CONH-R₁₃ (R₁₃は水素原子または置換基を有する低級アルキル基)を表わし、

R₃は

15



20



(R₁₀は酸素原子またはNH、R₁₁は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を表わす)を表わし、

R₅とR₆は同じか又は異なっても良く、R₅は水素原子、水酸基、アミノ基または低級アルキル基を表わし、

R₆は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、-OSO₃Hまたは置換基を有する低級アルコキシ基を表わし、

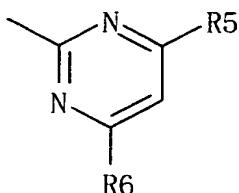
R 7 は水酸基、低級アルキル基、アミノ基または低級アルコキシ基を表わし、
 R 8 は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、-COOH、シアノ基または
 アミジノ基を表わし、

R 9 は置換基としてアミノ基を有していても良い炭素数 1 から 7 の直鎖または分
 5 枝鎖アルキル基を表わす。

(ただし R 1 が置換基としてフェニル基を有するメトキシ基、

R 3 が

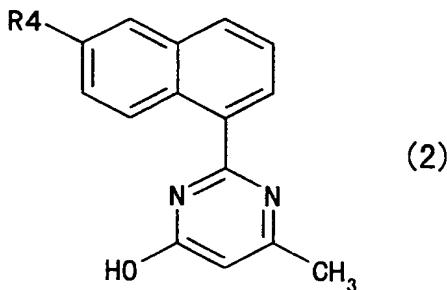
10



(R 5 がメチル基で R 6 が水酸基) の場合は除く))

または式 (2)

15



20 (式中、R 4 は水酸基または-OCH₂COO-R₁₄ (R₁₄ は水素原子または低級
 アルキル基) を表わす。)

で表わされる化合物およびそれらの塩化合物並びにそれらの溶媒和物。

2. R 2 が水素原子、R 3 が

である請求項 1 に記載の化合物およびそれらの塩化合物並びにそれらの溶媒和物

25 (ただし R 1 が置換基としてフェニル基を有するメトキシ基、R 5 がメチル基で
 R 6 が水酸基の場合は除く) 。

3. エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-
 ピリミジンカルボキシラート、2-[6-(2-N, N-ジメチルアミノエトキ
 シ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩、2-N,

リミジニル) - 2-ナフチルカルボニル] アミノプロピオナート・塩酸塩、3-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルカルボニル] アミノプロピオン酸、N-2-(N', N'-ジメチルアミノ)エチル6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトエ酸アミド・二塩酸塩、エチル 2-[6-(2-アミノエトキシ)-2-ナフチル]-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボキシラート・二塩酸塩、2-[6-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエトキシ)-2-ナフチル]-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボン酸、エチル 4-メトキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート、4-メトキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボン酸、4-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボニトリル、5-カルボキシ-2-(6-カルボキシメトキシ-2-ナフチル)-4-ピリミジニルオキシ酢酸、エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート、4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボン酸、6-[2-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)エチル]-2-ナフチルオキシ酢酸、メチル 5-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート、5-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸、1-メチル-3-メトキシカルボニルメチル-5-(6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチルメチレン)ヒダントイン、1-メチル-3-メトキシカルボニルメチル-5-(6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチルメチレン)ヒダントイン-2-イミド。

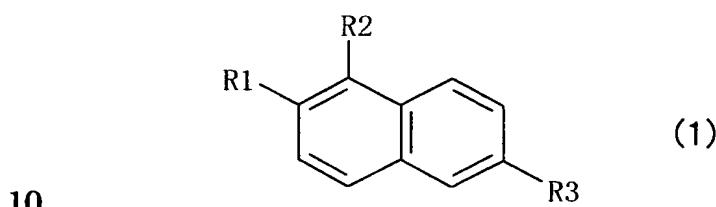
4. 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸およびその塩化合物並びにその溶媒和物。

25 5. 2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ナフチルアセトアミド、
2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエトキシ)-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ナフチルアセトアミド、
2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)ピリミジン-4, 6-ジオール、

エチル 2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-アミノ-5-ピリミジンカルボキシラート、または

エチル 5-エトキシカルボニル-2-(6-エトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチル)-4-ピリミジニルオキシアセタート。

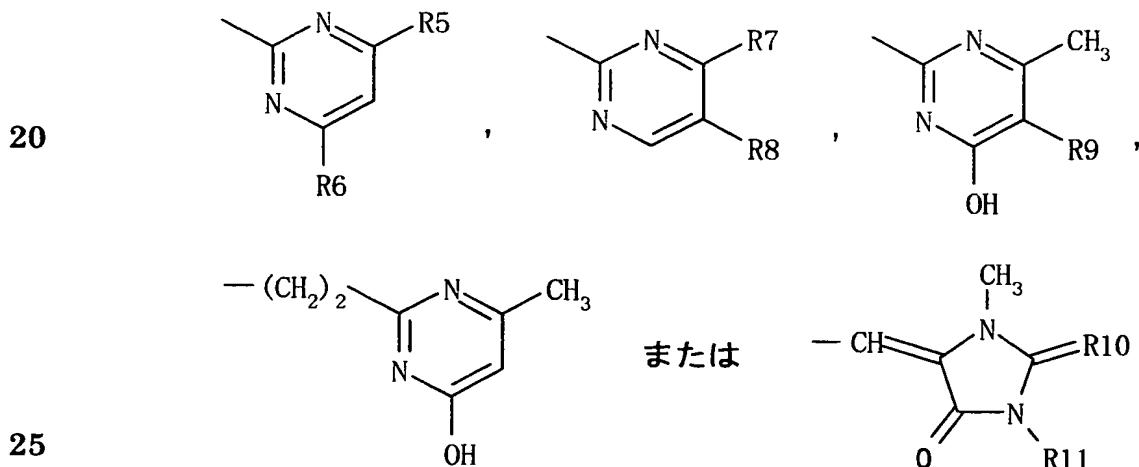
5 6. 請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物を含有する医薬組成物。
 7. 式(1)



(式中、R₁とR₂は異なって、R₁は水素原子、水酸基、置換基を有していても良い低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、置換基を有する低級アルキル基、置換基を有する低級アルケニル基、-COOHまたは-COONH-R₁₂(R₁₂は置換基を有する低級アルキル基)を表わし、

15 R₂は水素原子、ハロゲン原子または-CH₂COONH-R₁₃(R₁₃は水素原子または置換基を有する低級アルキル基)を表わし、

R₃は



(R₁₀は酸素原子またはNH、R₁₁は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を表わす)を表わし、

R₅とR₆は同じか又は異なっても良く、

R₅は水素原子、水酸基、アミノ基または低級アルキル基を表わし、

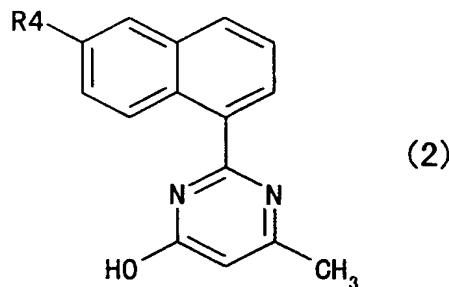
R₆は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、-OSO₃Hまたは置換基を有する低級アルコキシ基を表わし、

R₇は水酸基、低級アルキル基、アミノ基または低級アルコキシ基を表わし、

5 R₈は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、-COOH、シアノ基またはアミジノ基を表わし、

R₉は置換基としてアミノ基を有していても良い炭素数1から7の直鎖または分枝鎖アルキル基を表わす。)

または式(2)



10 (式中、R₄は水酸基または-OCH₂COO-R₁₄ (R₁₄は水素原子または低級アルキル基を表わす) を表わす。)

で表わされる化合物若しくはそれらの塩化合物またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

8. 請求項6または7のいずれか一項に記載の血栓溶解剤。

15 9. 請求項6または7のいずれか一項に記載の線溶促進剤。

10. 請求項6または7のいずれか一項に記載の抗血栓剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02938

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D233/96, 239/26, 239/30, 239/34, 239/42, 239/47, 401/12, 403/12, 405/12, A61K31/415, 31/505, 31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D233/96, 239/26, 239/30, 239/34, 239/42, 239/47, 401/12, 403/12, 405/12, A61K31/415, 31/505, 31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/20706, A1 (TORII PHARM. CO. LTD), 11 July, 1996 (11. 07. 96) & EP, 811377, A	1-10
A	JP, 2-19363, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 January, 1990 (23. 01. 90) (Family: none)	1-10
A	JP, 61-286361, A (Torii & Co., Ltd.), 16 December, 1986 (16. 12. 86) (Family: none)	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search
31 August, 1999 (31. 08. 99)

Date of mailing of the international search report
14 September, 1999 (14. 09. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/02938

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1° C07D 233/96, 239/26, 239/30, 239/34, 239/42,
 239/47, 401/12, 403/12, 405/12,
 A61K 31/415, 31/505, 31/535

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1° C07D 233/96, 239/26, 239/30, 239/34, 239/42,
 239/47, 401/12, 403/12, 405/12,
 A61K 31/415, 31/505, 31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN)

CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/20706, A1 (TORII PHARM. CO. LTD), 11. 7月. 1996 (11. 07. 96) & EP, 811377, A	1-10
A	JP, 2-19363, A (藤沢薬品工業株式会社), 23. 1 月. 1990 (23. 01. 90) ファミリーなし	1-10
A	JP, 61-286361, A (鳥居薬品株式会社), 16. 12 月. 1986 (16. 12. 86) ファミリーなし	1-10

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 08. 99

国際調査報告の発送日

14.09.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野 純子 印

4P 8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

This Page Blank (uspto)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)